



**Joana Catarina
Seara Vale**

**Estágio Curricular em Coordenação de Investigação
Clínica na Blueclinical Lda.**

**Curricular Training in Clinical Research
Coordination in Blueclinical Ltd.**



**Joana Catarina
Seara Vale**

**Estágio Curricular em Coordenação de Investigação
Clínica na Blueclinical Lda.**

**Curricular Training in Clinical Research Coordination
in Blueclinical Ltd.**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Farmacêutica, realizada sob a orientação científica da Doutora Cristina Manuela Pinto Vieira Lopes, diretora de operações clínicas da Blueclinical Lda., e da Professora Doutora Maria Joana da Costa Gomes da Silva, Professora Adjunta da Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro.

Training report presented to the University of Aveiro to fulfil the necessary requirements to obtain a Masters' Degree in Pharmaceutical Medicine, held under the scientific guidance of Cristina Manuela Pinto Vieira Lopes, Clinical Operations Director of the Blueclinical and Maria Joana da Costa Gomes da Silva, Professor of the Health Sciences Department of the University of Aveiro.

Dedico este trabalho ao meu avô Seara, por tudo o que me ensinou.

o júri

Presidente

Professor Doutor Nelson Fernando Pacheco da Rocha
Professor Catedrático, Universidade de Aveiro

Vogal – arguente

Professora Doutora Vera Mónica Almeida Afreixo
Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

Vogal - orientador

Prof. Doutora Maria Joana da Costa Gomes da Silva
Professora adjunta, Universidade de Aveiro

agradecimentos

À Universidade de Aveiro e ao Professor Luís Almeida, Diretor do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica e ao Professor Bruno Gago, pela excelente conduta deste programa académico.

À minha orientadora do estágio na UA, Professora Joana Silva pela sua disponibilidade e dedicação na elaboração deste relatório.

Ao Professor Luís Almeida, novamente, e ao Professor Sérgio Simões, pela oportunidade de estagiar na Blueclinical, e por acreditarem e apostarem no meu progresso profissional.

À Doutora Cristina Lopes por toda a orientação durante este período de estágio, por me ter acolhido, por ter sempre acreditado em mim, por todo o carinho, amizade e pela partilha de conhecimentos e de experiência.

A toda equipa Blueclinical, especialmente à Raquel Faria, à Lucília Penteado, à Diana Soares, à Joana Granja e ao João Lemos pelo companheirismo, ensinamentos e partilha dos bons momentos.

À equipa do CHAA, especialmente à Dra. Ângela Silva pelo carinho, pela amizade, pela preocupação e pela oportunidade de colaborar com uma profissional tão competente como ela. Ao Dr. Miguel Gago, ao Dr. António Santos Costa pelo carinho com que me acolheram.

Às minhas colegas de ‘almoço’ do CHAA, à Dra. Maria Manuel, à D. Maria José, à D. Ana e à Margarida por me fazerem sentir em casa.

Aos meus pais, por todo o amor incondicional, pelo orgulho que sentem em mim e por tudo o que me proporcionaram.

Às minhas irmãs, Gabriela e Rosa, por todo o carinho e apoio em todas as fases da minha vida.

À minha afilhada, Lara, a menina dos meus olhos, por alegrar os meus dias.

À Sara Martins e ao Rui Marques pela contínua amizade.

Aos meus colegas de curso, especialmente à Carla, à Helena, à Alexandra, à Catarina e à Jéssica por terem tornado esta caminhada inesquecível, por toda a amizade e partilha de conhecimentos. E, claro, à minha madrinha de curso, Ana Simas, por me ter ajudado sempre em tudo.

Aos meus avós maternos, mesmo que um já não esteja cá, por todo o amor e carinho, devo-lhes também a eles o que sou hoje.

A toda a minha família e amigos.

Palavras-chave

Coordenação de Investigação Clínica, Investigação Clínica, Ensaios clínicos, Estudos observacionais, Medicina Farmacêutica, Blueclinical, *Clinical Research Partnership*

Resumo

Este relatório descreve o estágio curricular em Coordenação de Investigação Clínica na Blueclinical, Lda, no âmbito do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica na Universidade de Aveiro. A minha atividade de coordenação foi desenvolvida na Unidade de Guimarães do Centro Hospitalar Alto Ave, EPE. Foi um objetivo primário deste estágio compreender e treinar todas as tarefas inerentes a um coordenador de investigação clínica e reforçar os conhecimentos adquiridos na minha formação académica. Neste relatório é exposto o estado da arte da investigação clínica e destacada a situação em Portugal, as dificuldades e as mais valias desta área. Descrevem-se também as principais atividades realizadas durante o estágio associadas à coordenação de estudos clínicos com e sem intervenção, desde a avaliação de exequibilidade até à inclusão e seguimento dos participantes nos estudos. Adicionalmente, é referida também a gestão das propostas de exequibilidades apresentadas à rede Blueclinical. As principais áreas terapêuticas em que estive envolvida foram esclerose múltipla, cancro gástrico e do pulmão e doença pulmonar obstrutiva crónica. Este estágio foi uma excelente oportunidade a nível profissional e pessoal, ajudou-me a desenvolver ferramentas para gestão de conflitos e de tempo e permitiu consolidar o conhecimento adquirido durante formação académica.

Keywords

Clinical Research Coordinator, Clinical Research, Clinical Trials, Observational Studies, Pharmaceutical Medicine, Blueclinical, Clinical Research Partnership

Abstract

This report describes a curricular training as clinical research coordinator, developed at Blueclinical, Ltd, in the ambit of the Master Course in Pharmaceutical Medicine at University of Aveiro. My activity was developed at *Centro Hospitalar Alto Ave, EPE (Unidade de Guimarães)*.

The main objective of this curricular training was understand and practice all the tasks inherent in a Clinical research coordinator and strengthen the knowledge acquired in academic.

This report describes the State of the Art in clinical research in Portugal, the difficulties and the added value of this area.

It also describes the main activities carried out during the curricular training associated with the coordination of clinical studies with and without intervention from the feasibility assessment to inclusion and follow-up of the participants in the studies. Additionally, it is also referred to the management of feasibilities submitted to Blueclinical network.

The major therapeutic areas that have been involved multiple sclerosis, lung and gastric cancer and chronic obstructive pulmonary disease.

This curricular training was an excellent opportunity for professional and personal level, helped me develop tools for conflict and time management and consolidated the knowledge acquired during academic background.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Visão sobre as instituições de acolhimento	1
1.1.1 Blueclinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde LDA.	1
1.1.2 Centro Hospitalar Alto Ave, EPE	5
1.2 Objetivos	8
1.3 Estado da arte: investigação clínica	9
1.3.1 Fases de desenvolvimento e objetivos	9
1.3.2 Os Intervenientes em Investigação Clínica.....	11
1.3.3 Contexto Regulamentar Português.....	13
1.3.4 Portugal – Dificuldades e Oportunidades	14
2. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	19
2.1 Treino Genérico.....	19
2.1.1 Assuntos Regulamentares.....	19
2.1.2 Formações	20
2.1.3 Recolha Eletrónica de Dados.....	20
2.1.4 Sistemas de Classificação	20
2.2 Treino Específico	23
2.2.1 Coordenadora De Investigação Clínica.....	23
2.2.2 Atividades Relacionadas com a Blueclinical.....	37
2.2.2.1 Gestão de Avaliações de Exequibilidade	38
2.2.2.2 Questionários de Interesse	39
2.3 Métricas das Atividades	40
3. DISCUSSÃO.....	45
4. CONCLUSÃO	49
5. REFERÊNCIAS	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Organograma da Blueclinical	2
Figura 2 Área de influência e de atração abrangida pelo CHAA, EPE	5
Figura 3 Organograma do CHAA, EPE	6
Figura 4 Organograma do Centro Académico do CHAA.....	7
Figura 5 Correlação entre as fases de desenvolvimento e tipos de estudos clínicos.....	11
Figura 6 Principais intervenientes na Investigação Clínica	12
Figura 7 Número de ensaios submetidos ao INFARMED de 2006 a 2013	15
Figura 8 representação esquemática da escala EDSS.....	23
Figura 9 Visitas de protocolos (número) de estudos clínicos por patologia	43
Figura 10 Taxa de recrutamento por protocolo	44

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Fases dos estudos clínicos e seus objetivos	10
Tabela 2 Número de estudos, por fases, submetidos ao INFARMED em 2013	16
Tabela 3 Descrição dos graus dos AA.....	21
Tabela 4 Escala de Zubrod (ECOG).....	22
Tabela 5 Descrição das atividades nos estudos em curso	41

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Acontecimento adverso
AAG	Acontecimento adverso grave
AIM	Autorização para Introdução no Mercado
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
BPC	Boas práticas clínicas
CA	Conselho de administração
CAC	Centro Académico
CHAA	Centro Hospitalar Alto Ave, EPE
CEC	Comissão de ética competente
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
CRF	Caderno de registo de dados (<i>Case Report Form</i>)
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EPE	Entidade Pública Empresarial
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IP	Investigador Principal
IxRS	Sistemas de Resposta Interativa (<i>Interactive Response System</i>)
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
GAGIC	Gabinete de Apoio ao Gabinete de Investigação Clínica
GIC	Gabinete de investigação clínica
MCDT	Meios complementares de diagnóstico e terapêutica
SC	<i>Study coordinator</i>
UA	Universidade de Aveiro

1. INTRODUÇÃO

Este relatório é a compilação da experiência em coordenação de investigação clínica durante o estágio curricular realizado no âmbito do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica da Universidade de Aveiro. Durante este período (desde 15 setembro de 2014 até 17 abril de 2015) assumi as funções de coordenadora de investigação clínica na empresa Blueclinical Lda., estando, desta forma, afeta ao Gabinete de investigação clínica (GIC) da Unidade de Guimarães do Centro Hospitalar do Alto Ave (CHAA), uma entidade pública empresarial (EPE). O GIC nasceu do protocolo de colaboração assinado por ambas as instituições.

Este relatório apresenta as duas instituições de acolhimento envolvidas no meu percurso de estágio, bem como os objetivos a que me propus. É apresentado, de forma resumida, o estado da arte de investigação clínica, referindo-se também a situação em Portugal. Descrevem-se as atividades que foram realizadas durante os nove meses de estágio, divididas em treino genérico e específico. Os últimos capítulos apresentam a discussão dos resultados obtidos durante o período de estágio curricular e as minhas conclusões.

1.1 Visão sobre as instituições de acolhimento

1.1.1 Blueclinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde Lda.

A Blueclinical - Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda, doravante designada por Blueclinical, é uma empresa privada criada em Maio de 2012 e sediada em Matosinhos, cidade vizinha do Porto.

A empresa está dividida em três áreas de negócio distintas, Clinical Research Partnership (CRP), Investigação e Desenvolvimento (I&D) e Unidade de Fase I (*Phase I*), que serão descritas a seguir neste relatório e cuja organização está esquematizada na figura 1 (1).

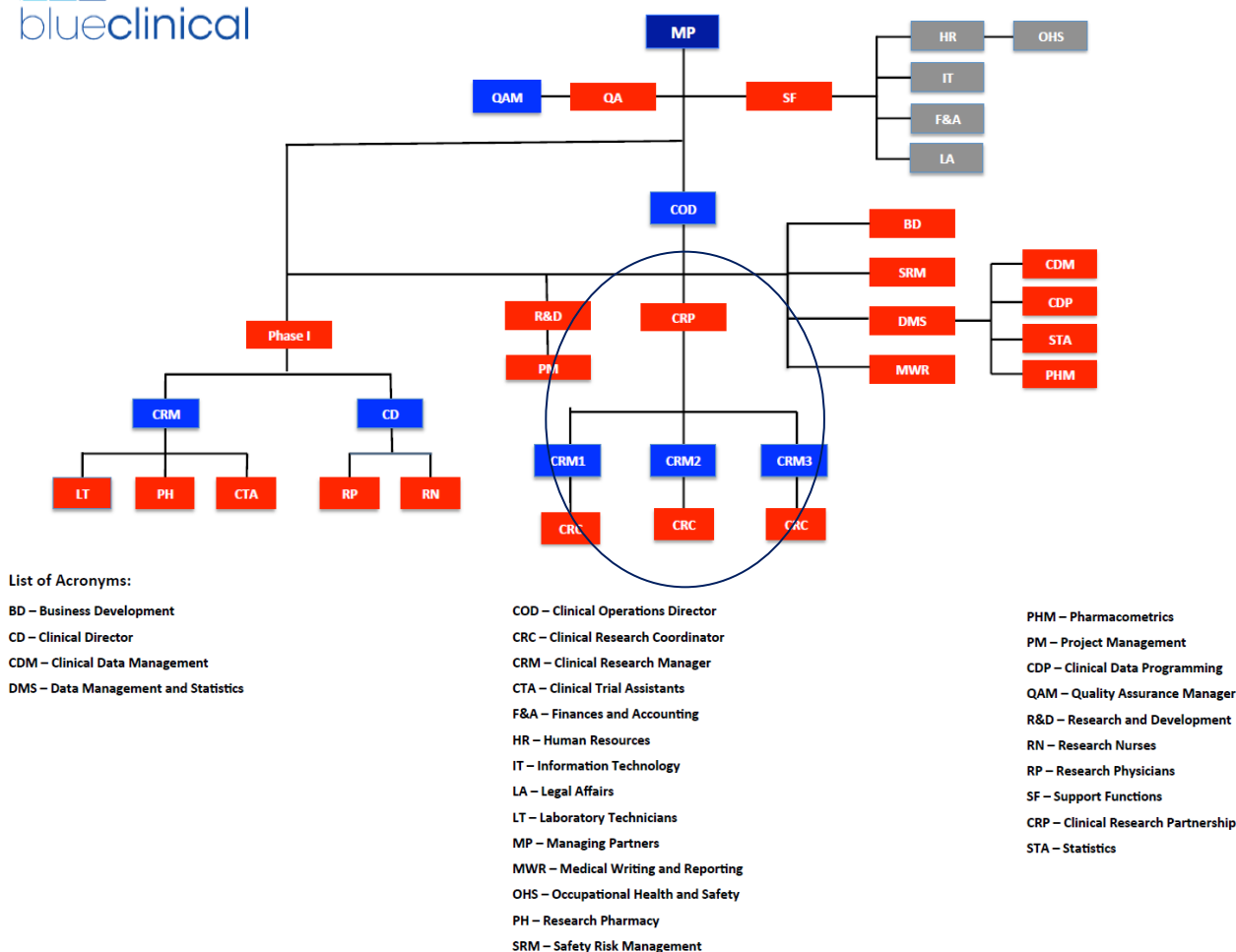


Figura 1 Organograma da Blueclinical (2) Em destaque, rodeado a azul, encontra-se a área de negócio em que estive mais envolvida durante o estágio curricular: (CRP)

▪ *Clinical Research Partnership (CRP)*

A Blueclinical – CRP dedica-se à coordenação de investigação clínica em instituições de saúde portuguesas com as quais são criadas parcerias. Nos centros de investigação clínica associados (quer sejam hospitais ou unidades de saúde familiares) estão afetos colaboradores da Blueclinical, que oferecem apoio de coordenação operacional nos estudos clínicos com e sem intervenção aos investigadores associados dos gabinetes aí implementados (3).

O principal objetivo da Blueclinical CRP é a criação de uma rede de centros de investigação clínica eficaz e eficiente. Para atingir este objetivo, a Blueclinical CRP implementa um manual de qualidade com padrões comuns de investigação de alta qualidade, garante que a equipa de investigação está adequadamente treinada e certificada

em boas práticas clínicas (BPC) em investigação, avalia o interesse dos investigadores e caracteriza a população de doentes. Esta abordagem permitirá melhorar os prazos de aprovação dos estudos clínicos e a taxa de recrutamento de doentes nos estudos conduzidos nos centros de investigação geridos pela Blueclinical.

A Blueclinical CRP tem, neste momento, uma rede de colaboração com a ARS-Norte e vários centros hospitalar, cobrindo uma ampla gama de áreas terapêuticas e um amplo número de doentes (aproximadamente 5 milhões de pessoas) (3):

- ✓ Centro Hospitalar do Alto Ave (Guimarães)
- ✓ Centro Hospitalar do Médio Ave (Santo Tirso e Vila Nova de Famalicão)
- ✓ Centro Hospitalar do Baixo Vouga (Aveiro, Águeda e Estarreja)
- ✓ Centro Hospitalar Cova da Beira (Covilhã e Fundão)
- ✓ Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho
- ✓ Unidade Local de Saúde de Matosinhos (Hospital de Pedro Hispano e Unidades de Saúde Familiar)
- ✓ Santa Casa da Misericórdia do Porto (Hospital da Prelada e Conde de Ferreira)
- ✓ Unidade Local de Saúde do Alto Minho (Viana do Castelo, Ponte de Lima e Unidades de Saúde Familiar)
- ✓ Hospital Garcia de Orta
- ✓ Hospital Distrital da Figueira da Foz
- ✓ Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (Vila Real, Lamego, Chaves, Peso da Régua e Vila Pouca de Aguiar)

▪ *Blueclinical Fase I*

A Blueclinical Fase I foi fundada para a condução de ensaios clínicos de fase I. Estes estudos decorrem em voluntários saudáveis ou em populações selecionadas de doentes.

Esta atividade de investigação está alocada no Hospital da Prelada, no Porto, numa unidade devidamente equipada (4).

A equipa clínica é constituída por diretor clínico, investigador principal e co-investigadores (equipa médica), equipa de enfermagem, técnicos de análises clínicas, farmacêuticos e assistentes de ensaios clínicos.

- Blueclinical I&D

A Blueclinical I&D presta serviços de consultoria especializada em várias fases do desenvolvimento clínico de medicamento, dispositivo médico ou outro produto de saúde (5).

O público-alvo desta área de negócio são instituições e empresas farmacêuticas nacionais e internacionais, que se dedicam à investigação básica, contribuindo para o desenvolvimento dos projetos por eles criados, através de gestão e planeamento científico e técnico (5).

Das atividades que podem ser desenvolvidas na Blueclinical I&D, destacam-se as seguintes:

- ✓ Elaboração e implementação dos planos de desenvolvimento farmacêutico, pré-clínico, clínico e regulamentar de novos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde;
- ✓ Preparação e acompanhamento de “aconselhamento científico e regulamentar”;
- ✓ Planeamento e supervisão do desenvolvimento farmacêutico e dos métodos analíticos;
- ✓ Preparação da brochura do investigador e *dossier* do medicamento experimental;
- ✓ Apoio à seleção de portfólio - Análise e apoio na elaboração do plano de negócio e candidatura a financiamento.

1.1.2 Centro Hospitalar Alto Ave, EPE

O CHAA nasce da fusão entre os hospitais da Senhora da Oliveira, em Guimarães e S. José, de Fafe em 2007 (pelo Decreto de Lei 50-A/2007 de 28 de Fevereiro), com sede em Guimarães (6).

A 01 de janeiro de 2015, o Governo de Portugal, através da Administração Regional de Saúde do Norte (ARS-Norte), devolve a gestão do Hospital de S. José de Fafe à Misericórdia de Fafe, deixando esta de estar integrada neste Centro Hospitalar (6).

A área de influência é constituída prioritariamente pelos concelhos de Guimarães, Fafe, Cabeceiras de Basto, Vizela e Mondim de Basto, representados na Figura 2. Esta área de influência direta tem uma população de cerca de 350 mil pessoas (7).

Para além disso, e como representado na figura 2, como área de atração, o CHAA recebe ainda utentes de outros concelhos, nomeadamente Vila Nova de Famalicão, Felgueiras e Celorico de Basto, que, não fazendo parte da área de influência direta, escolhem ser encaminhados para os serviços prestados pela instituição (7).



Figura 2 Área de influência e de atração abrangida pelo CHAA, EPE (7)(8)

O CHAA tem como missão prestar os melhores cuidados de saúde, com elevados níveis de competência, excelência e rigor, fomentando a formação pré e pósgraduada e a investigação, respeitando sempre o princípio da humanização e promovendo o orgulho e sentido de pertença de todos os profissionais (8).

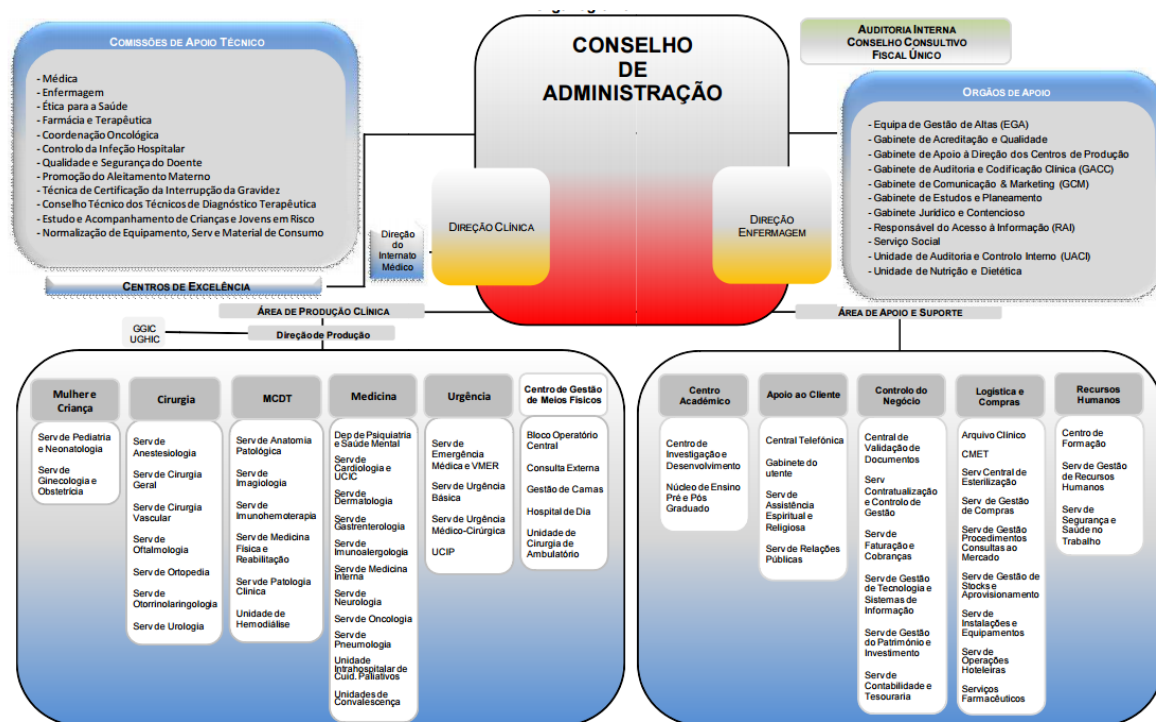


Figura 3 Organograma do CHAA, EPE (9)

(MCDT-Meios complementares de diagnóstico e terapêutica; UCIC-unidade de cuidados intensivos em cardiologia; UCIP-unidade de cuidados intensivos polivalentes)

A área clínica (assinalada na figura 3 como área de produção clínica) assegura os cuidados de consulta externa, de urgência, cirurgias e internamentos a diversas condições/necessidades em saúde. No âmbito do meu estágio curricular as áreas clínicas, apresentadas no organograma, com as quais estive mais envolvida foram a Medicina, com os serviços de Neurologia, Oncologia, Pneumologia e Cardiologia e os meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT), onde destaco os serviços de Imagiologia e Patologia Clínica.

O GIC no CHAA nasce em outubro de 2013 com a assinatura do protocolo de colaboração estabelecido entre esta instituição e a Blueclinical. A estrutura de investigação clínica no CHAA está inserida no Centro académico (CAc), que por sua vez, está inserido na área de Apoio e Suporte no organograma do CHAA (ver Figura 3) (8). A estrutura de investigação clínica e de formação no CHAA está inserida no Centro Académico (CAc), como exposto na figura 4. O CAc divide-se no Núcleo de Ensino Pré e Pósgraduado, que promove e proporciona ensino e formação em medicina, enfermagem e para técnicos de saúde; e no Centro de Investigação e Desenvolvimento, que se dedica à gestão e promoção de projetos de investigação clínica a realizar-se no hospital. Esta última unidade divide-se no GIC,

gabinete gerido pelos membros da Blueclinical; e no Centro de Investigação Clínica e Académica. Este último é responsável pela submissão de estudos da iniciativa dos investigadores promovidos e conduzidos na instituição. O GIC tem na sua dependência um gabinete de apoio (GAGIC).

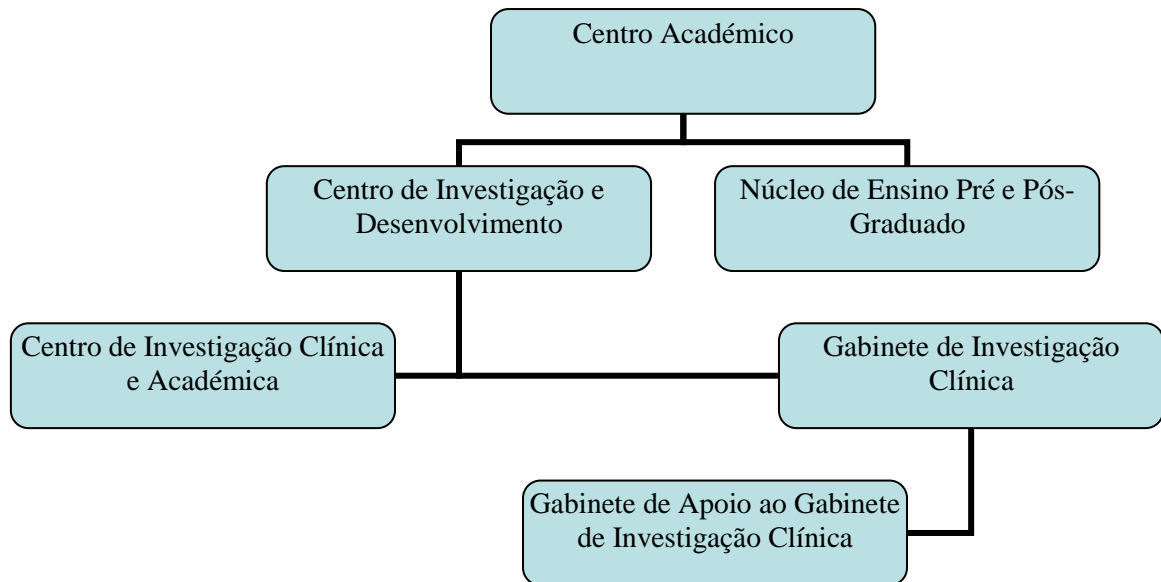


Figura 4 Organograma do Centro Académico do CHAA (10)

O protocolo estabelecido entre o CHAA e a Blueclinical é representativo do interesse do CHAA na promoção da investigação clínica, ou seja, para o desenvolvimento de novos estudos clínicos com intervenção com medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde e estudos sem intervenção (observacionais) (8).

O GIC assenta a sua atividade num sistema de qualidade em investigação clínica, com auditorias e a adoção de manual de qualidade. É constituído por um coordenador (médico do CHAA), investigadores associados (médicos, enfermeiros ou outros profissionais de saúde) que desejem juntar-se ao GAGIC, e se submetam, com sucesso, a formação e treino em investigação clínica com vista à qualificação (10). O GAGIC integra apenas membros da Blueclinical.

1.2 Objetivos

Quando iniciei o meu estágio curricular, já colaborava há oito meses com a Blueclinical, pelo que já estava familiarizada com os termos da investigação clínica, as funções de coordenador de estudo e com os procedimentos internos da empresa.

Uma vez que o estágio curricular praticamente coincide com o início da atividade como responsável pelo GAGIC do CHAA, os objetivos traçados para este percurso referem-se a esta nova função.

Os principais objetivos foram:

- Compreender todas as fases de implementação, condução e gestão de um ensaio clínico num centro de investigação, aplicando os conhecimentos e ferramentas previamente adquiridas;
- Aperfeiçoar as capacidades como coordenadora de investigação clínica;
- Contribuir para a dinamização e desenvolvimento da investigação clínica na Blueclinical e no CHAA.

Como objetivos secundários foram enunciados os seguintes:

- Desenvolver as capacidades de comunicação, escrita e oral;
- Desenvolver a resiliência e automotivação;
- Aperfeiçoar técnicas de gestão de tempo e de resolução de conflitos;
- Estabelecer rede de contactos locais na equipa profissional do CHAA, destacando conselho de administração, médicos, enfermeiros, técnicos de diagnóstico e terapêutica;
- Estabelecer rede de contactos na indústria farmacêutica, sobretudo em Portugal, entre os diversos promotores e seus representantes *Clinical Research Organizations* (CROs).

1.3 Estado da arte: investigação clínica

Nesta secção serão elucidados alguns conceitos básicos em investigação clínica, discriminando as diferentes fases e objetivos, bem como os seus intervenientes. Será também apresentado o quadro regulamentar aplicável à investigação clínica no nosso país, as vantagens de conduzir estudos clínicos e as maiores dificuldades encontradas no nosso país atualmente.

1.3.1 Fases de desenvolvimento e objetivos

Os ensaios clínicos são, indubitavelmente, a vertente mais expressiva no processo de investigação de novos medicamentos e produtos de saúde, nomeadamente em termos de investimento necessário à sua realização (11). A investigação clínica permite o acesso dos doentes a medicamentos e tratamentos experimentais inovadores, que de outra forma não estariam disponíveis e, algumas vezes, são aplicados a condições médicas sem outras alternativas de tratamento disponíveis. Para além disso, os ensaios clínicos fomentam hábitos de rigor e controlo de qualidade nos cuidados e no registo e comunicação dos dados em saúde (12).

Segundo a lei para a investigação clínica (Lei nº 21/2014, artigo 2º) em vigor em Portugal, os estudos clínicos dividem-se em estudos com intervenção e sem intervenção (13). Os estudos clínicos com intervenção, ou ensaios clínicos, são aqueles que alteram a prática clínica no tratamento dos doentes. Têm como finalidade descobrir ou averiguar efeitos na saúde, incluindo a exposição a medicamentos, a utilização de dispositivos médicos, a execução de técnicas cirúrgicas, a exposição a radioterapia, a aplicação de produtos cosméticos e de higiene corporal, a intervenção de fisioterapia, a intervenção de psicoterapia, o uso de transfusão, a terapia celular, a participação em sessões de educação individual ou em grupo, a intervenção com regime alimentar, a intervenção no acesso ou organização dos cuidados de saúde ou a intervenção designada como terapêutica não convencional (13). Por sua vez, os estudos sem intervenção, também conhecidos por estudos observacionais, são aqueles em que recolhem dados de saúde dos participantes, e não há qualquer manipulação de intervenções. Nestes casos, o produto de saúde sob investigação, deve ser prescrito da forma habitual através do receituário médico prescrito ou dos procedimentos hospitalares rotineiros (14).

Antes de chegar à fase clínica, ou seja, testada em seres humanos, os novos produtos atravessam uma série de estudos não clínicos. Uma vez recolhida toda informação de segurança necessária, iniciam-se os estudos em seres humanos. Esta é a fase mais importante para o novo produto obter a aprovação para a introdução no mercado (AIM) pelas autoridades competentes. O principal objetivo desta atividade é a descoberta de uma nova terapêutica que seja segura, eficaz e com boa relação de benefício – risco aceitável para os seus utilizadores. Tradicionalmente, os estudos clínicos estão divididos em quatro diferentes fases temporais, com objetivos diferentes em estudo em cada uma delas (ver a tabela 1).

Tabela 1 Fases dos estudos clínicos, respetivos objetivos e população (adaptado de 12,13)

<i>Fase</i>	<i>Objetivo</i>	<i>População</i>
Farmacologia Humana I (<i>first-in-human</i>)	Definir o perfil farmacocinético e farmacodinâmico Avaliar segurança e tolerância	20-80 pessoas Voluntários saudáveis, ou indivíduos com condições graves como algumas oncológicas
Terapêutica exploratória II	Avaliar eficácia terapêutica e segurança Determinar a dose e regime terapêutico	25-100 pessoas Doentes com a condição em estudo e população homogénea (critérios rigorosos)
Terapêutica confirmatória III	Confirmar a eficácia (benefício terapêutico) e segurança Obter de AIM	200-10 000 pessoas Doentes com a condição em estudo
Pós-AIM IV	Avaliar interações medicamentosas, efeitos adversos adicionais (farmacovigilância)	1000 a milhões de pessoas

Hoje em dia, a cadeia de desenvolvimento organiza-se da seguinte forma: Investigação exploratória (estudos não clínicos); farmacologia humana (ensaios clínicos de fase I); ensaios terapêuticos exploratórios (ensaios clínicos de fase II); ensaios confirmatórios (ensaios clínicos de fase III) e ensaios pós AIM (ensaios clínicos de fase IV) (17) (ver

tabela 1 e figura 5). O sucesso dos resultados obtidos em cada fase é fundamental para a realização das fases seguintes.

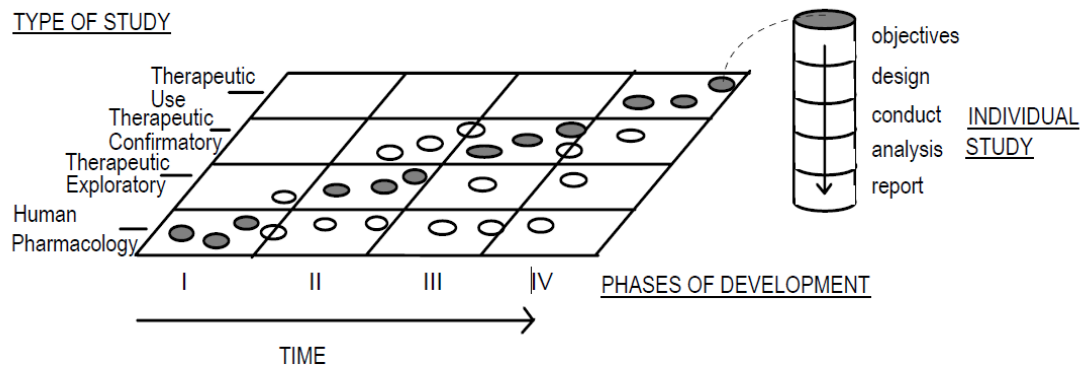


Figura 5 Correlação entre as fases de desenvolvimento e tipos de estudos clínicos (15)

No caso dos estudos observacionais, a observação dos dados pode ser retrospectiva ou prospectiva. Nos estudos retrospectivos, é feito o levantamento de dados de saúde disponíveis dos doentes que ocorreram no passado, enquanto que os estudos prospectivos requerem que os dados sejam extraídos no presente ou no futuro, de acordo com o que estabelecido no protocolo do estudo (18).

1.3.2 Os Intervenientes em Investigação Clínica

O desenvolvimento clínico de um novo produto de saúde é um processo complexo e rigoroso e que envolve elevado número de intervenientes, principalmente na fase clínica. (11). Uma representação esquemática da ligação entre os diferentes intervenientes envolvidos neste processo está apresentada na Figura 6.

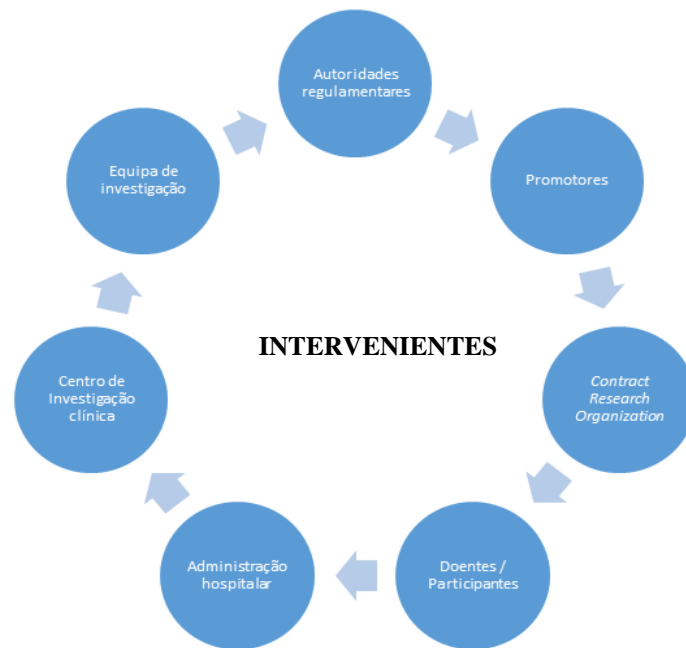


Figura 6 Principais intervenientes na Investigação Clínica (adaptado de 14)

Seguidamente descrevem-se as funções de cada um dos possíveis intervenientes: (11) (13)

Promotor: Poderá ser alguém envolvido na indústria farmacêutica, ou Investigador ou grupo académico. O Promotor é responsável pela conceção, realização, gestão e/ou financiamento do estudo clínicos. Os Promotores poderão contactar entidades externas à sua organização (CROs) que asseguram, de acordo com o protocolo, toda a condução do estudo. Contudo, o Promotor será sempre responsável pela garantia da qualidade do estudo.

Administração hospitalar: Uma grande parte dos estudos clínicos são conduzidos em hospitais, e, uma vez que a administração hospitalar tem que aprovar a realização do estudo nas instalações, através da assinatura do acordo financeiro do estudo, torna-se também um elemento relevante no processo.

CROs – o âmbito de atuação destas entidades depende do acordado com os promotores do estudo, e podem, então, diversificar-se entre a monitorização dos centros de estudos, das atividades regulamentares, de farmacovigilância e gestão de dados.

Equipa de Investigação Clínica: todos os membros da equipa do centro de investigação clínica que, por força das suas funções, participa diretamente no estudo clínico. É mandatório um Investigador Principal (IP), que é responsável por todas atividades de

investigação no seu centro clínico. Poderá ser também constituída, dependendo da complexidade e requisitos do protocolo do estudo, por outros médicos (co-investigadores), enfermeiros, farmacêuticos, coordenadores de estudo e outros profissionais de saúde.

Autoridades regulamentares: são organismos responsáveis pela condução e inspeção da investigação clínica. Em Portugal, a autoridade competente é o Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento (INFARMED), que é responsável pela autorização da condução dos estudos; a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), que asseguram a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes e emite pareceres sobre os estudos clínicos; Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd), responsável pela aprovação prévia sobre a recolha e utilização de dados pessoais.

Doentes/Participantes: doentes ou voluntários saudáveis, que, de forma voluntária e devidamente informada, consentem em participar nos estudos clínicos.

Para melhores resultados e uma atividade mais fluída em investigação clínica é fundamental que haja colaboração e entendimento entre todos os intervenientes listados.

1.3.3 Contexto Regulamentar Português

A Investigação clínica é área muito legislada, e a legislação portuguesa que a rege é bastante subordinada à que é aplicável na Europa. As primeiras leis portuguesas que regulam os ensaios clínicos foram publicadas em 1994 e 1995 (19,20). A 19 de Agosto de 2004, a Diretiva 2001/20/EC é transposta para a lei nacional – DL n° 46/2004 (21). Entretanto, esta última já foi renovada pela nova lei para a Investigação Clínica, Lei n° 21/2014, que passa também a abranger os estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos (13).

A Diretiva 2005/28/EC, que estabelece as normas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, assim como os requisitos necessários às autorizações de fabrico e de importação desses mesmos produtos. Esta diretiva, em 2007, é transposta para a lei portuguesa – DL 102/2007, de 2 de abril (22).

A CEIC é regulamentada pela portaria n° 57/2005 de 20 de Janeiro, que define a sua composição, funcionamento e financiamento, e que deverá assegurar a proteção, direitos e

bem-estar dos participantes em ensaios clínicos (23). Também é entidade com competências para emitir parecer e monitorizar a condução dos ensaios clínicos e estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos. Para esta avaliação, são submetidos à CEIC o protocolo / plano do estudo, condições de recursos humanos e de equipamentos nos centros de estudo, acordo financeiro, processo de recrutamento e de obtenção do consentimento informado dos participantes e o circuito do produto experimental (13,23).

A CNPD, por sua vez, é regulamentada pela Lei nº 67/98, de 26 de Outubro, que estabelece os princípios para o processamento dos dados pessoais (24). Contudo, para a avaliação da informação recolhida dos participantes dos ensaios clínicos, a CNPD tem em conta a deliberação nº 333/2007 (25). No caso dos estudos sem intervenção, a deliberação aplicada é a nº 227/2007 (26).

1.3.4 Portugal – Dificuldades e Oportunidades

A indústria farmacêutica é cada vez mais seletiva em relação aos locais onde realiza os ensaios clínicos, privilegiando os países que oferecem melhores condições, ou seja, processos de submissão céleres e taxas de recrutamento elevadas (11). Portugal não se encontra nessa categoria de países de excelência para a investigação, quando comparado com países com número de habitantes semelhante, como a Holanda e a Bélgica (11). O número de ensaios clínicos submetidos em Portugal entre 2006 e 2013 caiu cerca de 26%, de 160 para 114 estudos (figura 7). O mínimo do número de ensaios clínicos submetidos em Portugal desde 2006 foi alcançado em 2011, com apenas 88 estudos (27).

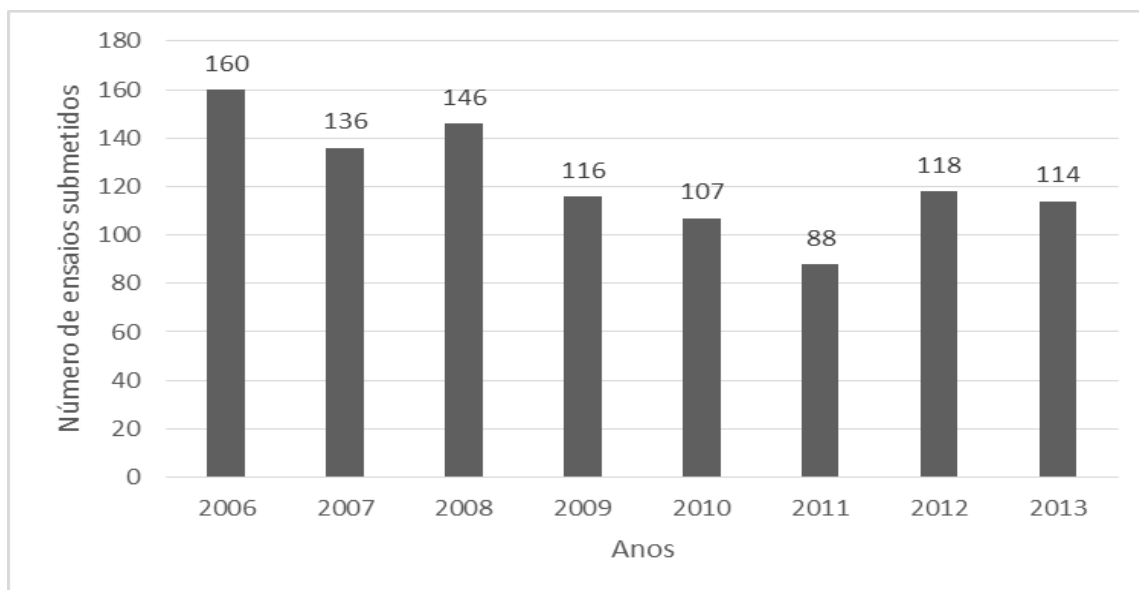


Figura 7 Número de ensaios submetidos ao INFARMED de 2006 a 2013. (adaptado de 21)

A tabela 2 reúne informação relativa ao número de estudos clínicos submetidos ao INFARMED em 2013, totais e por trimestre, e por fases de desenvolvimento clínico. Grande parte dos estudos realizados no nosso país são de fases tardias da investigação (estudos confirmatórios), correspondendo a 66% os de fase III submetidos em 2013 ao INFARMED (tabela 2). Em 2013 apenas 10 dos 114 estudos submetidos eram de fase I (27). As fases I e IV são as fases desenvolvimento com menor número de submissões no nosso país. Os números de estudos submetidos ao INFARMED de cada fase de desenvolvimento não variou durante os diferentes trimestres de 2013 (ver tabela 2).

Tabela 2 Número de estudos por fases de desenvolvimento submetidos ao INFARMED em 2013 (27)

Fases de Desenvolvimento Clínico	2013	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre	4º Trimestre
Fase I	10	0	3	6	1
Fase II	20	4	7	6	3
Fase III	75	26	15	16	18
Fase IV	9	3	1	3	2
Total (nº submetidos)	114	33	26	31	24

Quanto à classe terapêutica, segundo a informação partilhada pela Autoridade Competente nacional, as principais áreas em investigação clínica são a oncologia (antineoplásicos e imunomoduladores), doenças do sistema nervoso e doenças infecciosas. Segundo a mesma fonte, a maioria dos ensaios testa substâncias de origem química, cerca de 67%, seguindo-se as de origem biológica/biotecnológica, representando aproximadamente 25% (27).

De acordo com os resultados obtidos de estudo conduzido pela Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), “Ensaio Clínicos em Portugal”, as taxas de recrutamento de doentes nos estudos em Portugal ficam muito aquém do previsto – entre 2007 e 2011 apenas 70% dos doentes planeados foram recrutados (11). Estas baixas taxas de recrutamento significam 30% de oportunidades desperdiçadas para os doentes beneficiarem de novas terapêuticas e perda do potencial investimento das indústrias no nosso país (11).

Segundo o mesmo estudo, a média de tempo para a emissão de aprovações/pareceres pelas autoridades nacionais dos estudos submetidos no nosso país também é elevada, podendo exceder os 70 dias (entre 2009 e 2011). Para além disso, os Conselhos de Administração dos centros de estudos também prolongam este período de submissão, podendo este processo de submissão ao centro estender-se por vários meses (11).

Sem investigação clínica, não teríamos os desenvolvimentos na área da terapêutica que hoje garantem a qualidade de vida e a sobrevivência de milhões de pessoas em todo o mundo (28). São muitas as vantagens da realização de estudos clínicos, como se segue (11,28):

- Melhoria dos indicadores de saúde

Melhores fármacos disponíveis no mercado, proporcionados pela investigação clínica, garante aos doentes tratamentos inovadores, mais eficazes e mais seguros;

- Acesso precoce a tratamentos avançados

Os ensaios clínicos possibilitam aos participantes o acesso precoce a novos medicamentos e terapêuticas antes de estarem no mercado;

- Melhoria da medicina assistencial

A participação dos profissionais de saúde em ensaios clínicos contribui para a sua formação e implementa uma cultura de BPC imposta pela metodologia dos ensaios clínicos;

- Desenvolvimento científico

Estas atividades normalmente geram mais conhecimento para novas descobertas de moléculas, como para a patologia em causa e para os investigadores envolvidos (independentemente do sucesso do plano de investigação);

- Redução da despesa pública

O tratamento dos doentes incluídos nos estudos clínicos é financiado pelos promotores; de outra forma, era suportado pelo Serviço Nacional de Saúde e/ou pelo doente.

- Receitas fiscais

A atividade dos ensaios clínicos proporciona um aumento da receita obtida através de impostos diretos e indiretos pagos pelos promotores, assim como de outras receitas resultantes do processo de desenvolvimento de novos medicamentos.

- Criação de emprego

Se existir aumento do número de ensaios clínicos a realizar, é necessário reforço de recursos humanos alocados para este fim, quer nas indústrias farmacêuticas, nos centros de ensaio, CROs e outros intervenientes.

- Efeito de arrastamento na cadeia de valor

A atividade económica associada à investigação clínica é também indutora de criação de valor nas atividades de toda a cadeia de valor, especialmente a montante dos ensaios clínicos, que se materializa, sobretudo, através da aquisição de bens e serviços, tais como construção e manutenção de infraestruturas, aquisição de equipamentos e consumíveis médicos e serviços externos.

2. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

As atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular na Blueclinical podem ser divididas em treino genérico e treino específico. No treino genérico refere-se o enquadramento profissional na Blueclinical e o desenvolvimento de conhecimentos transversais à área da investigação clínica. No treino específico referem-se atividades realizadas durante este percurso curricular relativo à coordenação de investigação clínica e da gestão das avaliações de exequibilidade.

Previamente a este estágio curricular, realizei na Blueclinical estágio paracurricular que permitiu boa adaptação aos procedimentos internos da empresa, maximizando a minha aprendizagem e os resultados obtidos no estágio curricular.

2.1 Treino Genérico

2.1.1 Assuntos Regulamentares

A área da investigação clínica é bastante regulamentada. São-lhe aplicáveis diversos regulamentos, leis e diretivas, quer nacionais quer europeias.

Estive envolvida na preparação da documentação para a submissão dos estudos clínicos às autoridades competentes, pelo que tinha que ter presente esta informação. Assuntos regulamentares é tema abordado na formação académica, pelo que tive a oportunidade, assim, de colocar em prática os conhecimentos obtidos.

A lei portuguesa atual (10) revogou a lei nº 46/2004 (21). Os principais objetivos desta alteração são promover a investigação clínica em Portugal, através de medidas para aumentar a competitividade externa (redução dos tempos de aprovação pelas autoridades competentes em 30 dias) e aumentar a transparência na investigação. Para além disso, prevê a criação da Rede Nacional de Comissões de Ética para a Saúde (RNCES) e o Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC) (13).

A 16 de abril de 2014 é aprovado o regulamento nº536/2014, que se aplica a todos estudos clínicos, com exceção dos estudos sem intervenção, ditos observacionais. Neste novo

regulamento realço as alterações nos processos de submissão e aprovação dos estudos clínicos: é necessária uma única notificação, e o resultado é aplicado a todos os Estados-Membros. Este novo regulamento entrará em vigor a 28 maio de 2016 (29).

2.1.2 Formações

Durante o meu estágio realizei formações genéricas.

De realçar as formações em Negociação de Contratos (com duração de quatro horas) e em Farmacovigilância (durante seis horas), ambas presenciais e promovidas pela Blueclinical. Várias outras foram realizadas *online* através de plataformas gratuitas, das quais se destacam os treinos em BPC (mais de cinco horas), treinos *International Air Transport Association* (IATA) (para o processamento e envio de amostras biológicas), obtenção de consentimento informado e relato de acontecimentos adversos. Depois de completa a visualização dos módulos do curso, há uma avaliação final, que consiste na resposta a questões de escolha múltipla, submetidas *online*, de forma a garantir que a informação transmitida foi compreendida.

2.1.3 Recolha Eletrónica de Dados

A inserção dos dados clínicos é feita em plataformas na internet criadas para o efeito, denominadas sistemas de captura eletrónica de dados (*Electronic Data Capture*). Para aceder a estes sistemas, é necessário realizar treinos *online* muito semelhantes aos acima descritos. Durante o período de estágio tive oportunidade de trabalhar com o *Medidata Rave*[®], *InForm*[™] e *Oracle*[®] *Clinical Remote Data Capture Onsite*.

2.1.4 Sistemas de Classificação

De modo a uniformizar a informação que é relatada, criaram-se sistemas de classificação, para diminuir a ambiguidade da informação partilhada. Durante o estágio tive a oportunidade de conhecer os seguintes sistemas: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE); Escala de Capacidade Funcional (Escala de Zubrod – ECOG);

Avaliação da resposta tumoral (RECIST) e Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS).

Cabe ao investigador atribuir esta classificação médica, no entanto, o conhecimento da terminologia, ajudou-me na inserção dos dados nos formulário de registo de dados (Case Report Form; CRF) e na identificação de possíveis doentes para os estudos a decorrer ou a iniciar.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

CTCAE é a terminologia utilizada para classificar a severidade dos acontecimentos adversos (AA) e AA Graves reportados pelos doentes. Para cada AA está determinado um grau numérico, entre 1 e 5 (ver tabela 3). Várias versões já foram criadas desta terminologia, sendo que a versão atual é a quarta. A versão a utilizar em cada estudo é definida no protocolo do mesmo (30).

Tabela 3 Descrição dos graus dos AA, segundo a CTCAE [adaptado de (30)]

Grau	Severidade
1	Leve; assintomática ou sintomas leves; diagnóstico clínico apenas por observações; intervenção não indicada.
2	Moderada; mínima, local ou não-invasiva intervenção indicada; limitando as atividades instrumentais adequadas à idade da vida diária.
3	Severa ou medicamento significativa mas não coloca imediatamente a vida em risco; hospitalização ou prolongamento da hospitalização indicada; limitando as atividades de autocuidado da vida diária.
4	Risco de vida; intervenção urgente indicada.
5	Morte relacionada com o AA.

Escala de Zubrod/ European Cooperative Oncology Group (ECOG)

A escala de capacidade funcional de Zubrod é utilizada para aferir a progressão da doença e como a doença afeta as atividades diárias dos doentes. Divide-se em 5 diferentes estados (ver tabela 4). Esta escala também é conhecida como ECOG e é muito aplicada em oncologia (31). Em muitos estudos, esta informação é incluída nos critérios de elegibilidade e é recolhida também no decorrer do estudo.

Tabela 4 Escala de Zubrod (ECOG) (31)

<i>Escala de Zubrod (ECOG)</i>	<i>Descrição</i>
0	Totalmente ativo, capaz de realizar todas as tarefas sem restrição
1	Sintomas da doença, deambula e não afeta as atividades da vida diária
2	Fora do leito mais de 50% do tempo, capaz de realizar todas as atividades de auto cuidado
3	No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos
4	Completamente desativado. Totalmente confinado à cama ou cadeira.
5	Morto

Avaliação da resposta tumoral (RECIST)

O RECIST versão 1.1 estabelece os critérios de avaliação da resposta tumoral ao tratamento através dos exames imagiológicos. No exame inicial são definidas as lesões alvo e as lesões não-alvo nos diferentes órgãos lesados e as suas dimensões. Nos exames subsequentes, as lesões identificadas são avaliadas, e, dependendo da resposta ao tratamento, poderemos ter as seguintes respostas: completas ou parciais (redução total ou parcial das lesões identificadas), estável e progressão da doença (aumento das medidas das lesões ou aparecimento de novas lesões) (25 , 26).

Escala Expandida do Estado de Incapacidade

A Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*) é um método de quantificação da incapacidade na esclerose múltipla e de monitorização de mudanças no nível de deficiência ao longo do tempo. Esta escala varia de 0 (normal) a 10 (morte devida a esclerose múltipla) em passos de 0,5. A figura 8 é uma representação simplificada da referida escala. Quantifica também as incapacidades em oito sistemas funcionais – funções piramidais, cerebelares, do tronco cerebral, sensitivas, vesicais, intestinais, visuais e mentais (34,35).

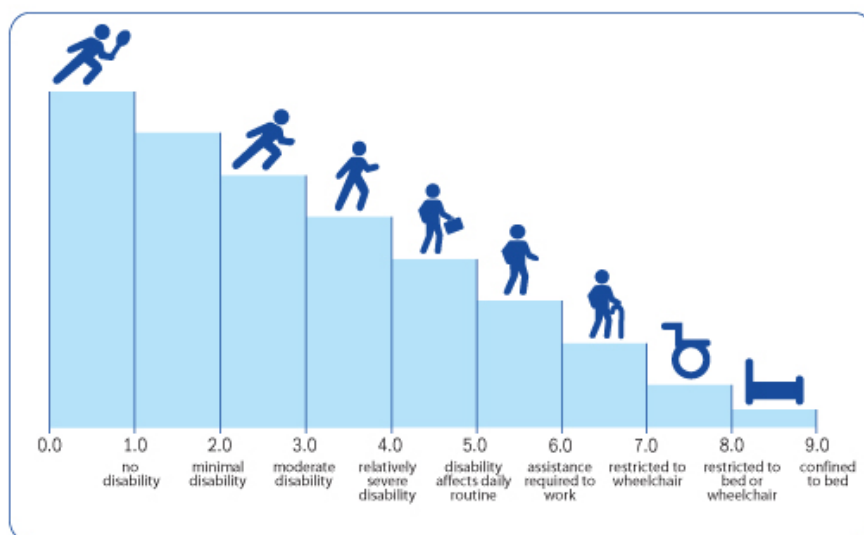


Figura 8 Representação esquemática da escala EDSS (35)

2.2 Treino Específico

A principal atividade desenvolvida durante este período de estágio curricular na Blueclinical foi como coordenadora de investigação clínica, estando, desta forma, mais dedicada à Blueclinical CRP.

Este capítulo do relatório foi dividido em duas partes, as atividades que realizei como coordenadora de investigação clínica no GAGIC do CHAA e atividades desenvolvidas relacionadas com procedimentos internos da Blueclinical.

2.2.1 Coordenadora de Investigação Clínica

Assumi a coordenação de toda a atividade de investigação clínica do GAGIC no CHAA desde setembro de 2014, mantendo ainda estas funções.

Por definição, coordenador de estudo (*study coordinator*) é o elemento da equipa de investigação que tem função apoiar os investigadores na condução do estudo (36). É responsável pela gestão administrativa do estudo clínico podendo, dependendo da sua formação académica e específica no estudo, desempenhar procedimentos do protocolo / plano do estudo que, de acordo com as disposições éticas e legais aplicáveis não tenham de ser executados por outro tipo de profissionais, e desde que a execução desses

procedimentos lhe tenha sido delegada pelo IP (36,37). É por isso considerado como figura nuclear na realização de investigação clínica (36).

Durante o período de estágio acompanhei quase todas as fases dos ensaios clínicos, desde a avaliação de exequibilidade de novos estudos clínicos até à sua condução. No início da minha atividade, estavam a decorrer dois ensaios clínicos (em cancro gástrico e em esclerose múltipla) e um estudo observacional em esclerose múltipla. Estavam em processo de submissão, em diferentes fases, seis novos estudos (três ensaios clínicos e três estudos observacionais). As principais patologias com que trabalhei foram esclerose múltipla, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), cancro do pulmão e cancro gástrico. Adiante descrevem-se com mais pormenor as atividades realizadas sobre estes âmbitos nas tabelas 5 e 6.

Avaliações de exequibilidade (*feasibilities*)

O questionário de exequibilidade é uma das fases iniciais para a implementação de um ensaio clínico num centro de investigação. O objetivo desta atividade é determinar a viabilidade da implementação de um determinado estudo clínico no centro (39).

As novas propostas de estudos, avaliações de exequibilidade, podem surgir diretamente dos diferentes promotores/CROs (por contacto direto ao centro, ou por contacto da sede da Blueclinical) ou então, podem ser fruto de uma procura proativa, de acordo com os interesses dos investigadores associados.

As avaliações de exequibilidade podem ser proativas, apenas pretendendo avaliar o interesse e potencial do centro em determinada condição. Em alternativa, podem ser específicas do protocolo, havendo sinopse ou rascunho do protocolo, com questionário mais focado para a potencialidade do centro recrutar doentes e para problemas que os investigadores possam identificar como limitativos para o recrutamento (medicações proibidas e/ou concomitantes, por exemplo). Para além destas informações, avalia também as condições a nível de equipamento e certificação do mesmo (por exemplo, para acondicionamento das amostras congeladas) e de recursos humanos (equipa médica, equipa de enfermagem, entre outros) (39).

Para respostas mais assertivas, era realizada análise exaustiva dos objetivos do estudo e dos critérios de elegibilidade do protocolo, de modo a determinar se o estudo teria interesse

para a comunidade e se não acarretava custos para a instituição. Para além disso, envolviam-se os serviços que à partida iriam colaborar no estudo. Por exemplo, se o estudo implicasse medicação de uso exclusivo hospitalar era abordado o diretor dos serviços farmacêuticos ou quem este designar.

Visitas de qualificação

Após revisão das respostas dadas (população de doentes, equipamentos disponíveis no centro, formação da equipa de investigação), um representante do promotor visita o centro de investigação. Esta visita é designada como visita de pré-estudo ou de qualificação e tem como finalidade confirmar as respostas fornecidas no questionário de exequibilidade. São reunidos todos os elementos que poderão estar envolvidos no decurso do estudo clínico - investigadores, enfermeiros, farmacêuticos, técnicos de laboratório, etc.

Caso o centro de estudo cumpra os requisitos definidos pelo promotor e tenha a população de doentes necessária, pode ser selecionado para a condução do estudo. Após a confirmação da seleção, é iniciada a submissão do centro de estudo às autoridades regulamentares: em Portugal CEIC, INFARMED e CNPD, que fica a cargo do promotor, e a submissão ao Conselho de Administração (CA) do centro.

Estas visitas eram agendadas por mim, e no decorrer das mesmas, acompanhava o representante do promotor em todos os contactos com a equipa.

Submissão

Após a confirmação da seleção do centro para o estudo, dava início à preparação e recolha de assinaturas da documentação necessária para o promotor submeter o nosso centro às autoridades regulamentares. A documentação de submissão é a seguinte:

- Declaração das condições do centro: são especificados os serviços que estarão envolvidos na realização do estudo, descrevendo as atividades que competem a cada um; os recursos humanos; os equipamentos necessários disponíveis no centro e os que serão disponibilizados pelo promotor do estudo. Neste documento, também estão listados as possíveis entidades externas que os participantes frequentarão para a realização de procedimentos definidos por protocolo (exemplo, exames imagiológicos).

- Circuito do medicamento: documento que relata o circuito do medicamento experimental e do medicamento não-experimental, no centro de estudo, desde a sua receção, armazenamento, prescrição, dispensa e informação ao participante, administração, devolução (ao centro de ensaio, caso seja um produto de toma em ambulatório, e/ou ao promotor, se aplicável) e destruição (quer da medicação não usada, como das embalagens devolvidas). Neste documento, estão também definidas as responsabilidades dos Serviços Farmacêuticos, da restante equipa e do promotor.
- Modalidade de recrutamento: descreve as modalidades de recrutamento aceitáveis e planeadas para o estudo e os aspetos da sua operacionalização.
- Declaração de compensação/pagamento aos participantes: de acordo com as leis em vigor, não é permitida a concessão de quaisquer incentivos ou benefícios financeiros aos participantes de um ensaio clínico (21). Contudo, o participante é reembolsado pelas despesas e/ou pelos possíveis prejuízos sofridos com a sua participação no ensaio clínico.
- Autorização da Intervenção de Colaborador da Blueclinical em ensaio clínico, documento assinado pela direção da Blueclinical e pelo Presidente do CA do CHAA; também autoriza a participação dos colaboradores da empresa nos ensaios, de acordo com as premissas do protocolo de colaboração estabelecidos entre as duas entidades.

Para além desta documentação, é necessária a compilação dos *curricula vitae* escritos (devidamente assinados e datados, que serão, posteriormente, incorporados no Dossier do Investigador) de toda a equipa de investigação, de forma a provar que os recursos humanos são adequados, com a formação académica e de BPC, adequadas ao exercício das responsabilidades que lhe sejam delegadas no âmbito da sua participação no estudo. Esta recolha de documentação pode também acontecer antes da visita de pré-estudo.

Negociação do Acordo Financeiro

Paralelamente a esta documentação, nesta fase, também é negociado o protocolo financeiro que será estabelecido entre as três partes (centro de estudo clínico, promotor e investigador). Essa negociação é realizada entre a equipa de apoio da sede da Blueclinical,

o gestor financeiro e o coordenador do CAC do CHAA, com supervisão do IP e o Promotor ou quem este designar (como CRO). O IP é também responsável pela distribuição de verbas pela equipa de investigação.

Celebra-se apenas um contrato financeiro, usando o modelo do promotor, que pode ser redigido em português e/ou em inglês.

Submissão ao centro

O processo de aprovação pelo centro de estudo pode decorrer paralelamente à submissão às restantes autoridades, nomeadamente CNPD, INFARMED e Comissão de Ética Competente (CEC), sendo uma aprovação condicionada; ou, após a aprovação do INFARMED e CNPD e parecer favorável da CEIC. De forma a diminuir o tempo de resposta, muitas vezes, a submissão ao CA é paralela.

O *dossier* de submissão inclui o protocolo do estudo e sinopse em português, todas as declarações de submissão já mencionadas, os comprovativos de autorização/parecer favorável ou pedidos de parecer às autoridades nacionais competentes, o *curriculum vitae* do IP e três exemplares do acordo financeiro (já assinado pelo promotor ou quem este designar).

Antes da submissão ao CA, o estudo é submetido para avaliação científica ao coordenador do CAC e para avaliação financeira ao gestor financeiro do CAC.

Reunião de investigadores

Nestas reuniões é dada formação específica sobre o protocolo à equipa de investigação. Esse treino pode ser presencial (em reuniões de investigadores, onde se juntam várias equipas internacionais) ou via *eLearning*, através de formações/apresentações à distância e com avaliações finais. Durante o período de estágio curricular representei a equipa de investigação do CHAA em sete reuniões de investigadores: cinco fora do país, uma nacional e uma via *eLearning*.

Estas reuniões de investigadores visam treinar as equipas no protocolo do estudo clínico, revelar informação complementar da molécula do estudo e o racional que levou ao desenho daquele protocolo/plano de desenvolvimento. São abordados também os outros

intervenientes do estudo, que são exemplos os laboratórios centrais para análise de amostras biológicas e como deverá ser realizada a interação entre os vários elementos.

São reuniões muito enriquecedoras pois ajudam-nos a desenvolver estratégias para a identificação de possíveis candidatos, são esclarecidas quaisquer dúvidas que possam surgir. Para além disso, permitem contactar com pessoas de outros centros, nacionais e internacionais, ajudando a criação de contactos na área e também de conhecimento do funcionamento de outros centros de investigação clínica.

Visita de início

Após pareceres positivos/autorizações de todas as entidades regulamentares, o próximo passo é o agendamento da visita de início, onde o representante do promotor se desloca ao centro para dar formação à equipa de investigação e formalizar a abertura do recrutamento no centro. No final desta visita, normalmente, o centro fica apto para iniciar o recrutamento no estudo.

Na preparação desta visita deve assegurar-se que estará presente pelo menos um representante de cada função (médicos investigadores, enfermeiros, coordenadores de estudo, farmacêuticos), de modo a garantir que esse elemento dará formação aos outros colegas. De modo geral, os indivíduos aos quais sejam atribuídas responsabilidades gerais, i.e., em tudo semelhantes àquelas que estes desempenham no âmbito das funções para as quais foram contratados pela Instituição, não necessitam de nenhuma formação específica em particular. Os intervenientes aos quais sejam atribuídas responsabilidades específicas, particulares do protocolo/plano de investigação clínica, (por exemplo, um determinado exame, cujo resultado permite avaliar um objetivo do estudo, e que deve ser feito de modo diferente da prática habitual; ou diferente modo de administração do medicamento experimental), devem ter também formação específica para desempenhar essa atividade.

Recrutamento – Identificação de potenciais doentes (*Pre-screening*)

Antes da visita de início, o centro deverá elaborar a lista dos potenciais doentes que poderão ser recrutados para o estudo. Este procedimento não se aplica a todos os estudos, como são exemplo os estudos de oncologia com tratamentos de primeira linha. Nesses casos não seria ético abdicar de tratar o doente para iniciar terapêutica experimental.

A identificação dos potenciais candidatos pode ser feita de bastantes formas, dependendo do tipo de estudo. Caso sejam estudos retrospectivos, ou de doentes com a condição requerida previamente diagnosticada, a consulta dos processos clínicos dos utentes dos diversos serviços é uma metodologia bastante eficaz. Contudo, no caso de estudos clínicos em situações de emergência média/doenças agudas, este método não se pode aplicar. Na equipa do estudo devem ser incluídos médicos do Serviço de Urgência. Além disso, a equipa de investigação do estudo deve verificar qual(ais) os Serviços clínicos que potencialmente podem identificar este tipo de participantes e deve contactar esses Serviços para os informar, e incluir, no estudo (por exemplo, num ensaio em doentes com infetados por microrganismo patogénico pode fazer sentido informar a Patologia Clínica acerca do ensaio, pois é neste Serviço que vai ser identificada primeiramente a infeção).

A eficácia destas ferramentas para o recrutamento depende da motivação da equipa de investigação - sem uma equipa atenta e entusiasmada, o recrutamento do centro não será tão satisfatório.

As metodologias mais aplicadas por mim durante o estágio foram as seguintes:

- Consulta dos processos clínicos (quer em formato em papel, quer digital) para revisão dos critérios de elegibilidade dos doentes com determinada patologia, através da base de dados existente dos doentes. Dependendo dos critérios de elegibilidade do estudo, essa revisão focava-se principalmente no diagnóstico da doença, e das medicações utilizadas para a condição.
- Envolvimento de todos os serviços de apoio do CHAA, potencialmente envolvidos no estudo, com elaboração de reuniões internas para apresentação dos critérios de inclusão e de exclusão. Em estudos de oncologia em primeira linha de tratamento, ou seja, novos casos, o serviço de Anatomia Patológica tem um papel fundamental na identificação de possíveis doentes.
- Presença nas reuniões de grupo e/ou serviço de oncologia, onde são apresentados os casos clínicos.
- Consulta da listagem de doentes hospitalizados no ano anterior, com determinada codificação. Este método foi utilizado para identificar possíveis doentes para o estudo em DPOC, em que um dos critérios de elegibilidade era o doente ter tido uma

agudização severa no ano anterior (agudização severa da DPOC requer hospitalização do doente devido ao agravamento da condição respiratória, com uso de antibióticos e/ou corticosteróides).

- E, claro: motivar as equipas! Mostrando disponibilidade e apoiando na redução de toda a carga administrativa e burocrática que um estudo clínico implica.

Procedimentos específicos do estudo

Existem procedimentos que são sempre comuns em todos os estudos, um deles e o mais significativo, é a obtenção do consentimento informado do paciente. O documento de consentimento é específico para o respetivo estudo, que é disponibilizado pelo promotor, a não ser que esse documento tenha sido dispensado pela CEC. Todos os participantes em estudos clínicos terão de dar o seu consentimento, assinando e datando o formulário, para a sua participação, a não ser que tenha sido dispensado pela CEC. Em situações de populações vulneráveis, por exemplo, doentes com demência, pessoas iletradas, ou participantes menores de idade, deverá ser obtido o consentimento de um representante legal e/ou de uma testemunha imparcial (13). Em todas as situações, deve ser facultado um dos originais do formulário de informação e consentimento informado ao participante/representante legal. O outro original é arquivado no *dossier* do investigador, na secção correspondente.

Todas as versões apresentadas do formulário de informação e consentimento informado têm de ter obrigatoriamente opinião favorável da CEC, e deve estar redigido na língua oficial do doente.

Todo o processo de obtenção do consentimento informado deve ser bem documentado no processo clínico do participante. Durante a discussão/apresentação, o investigador foca aspetos como o objetivo do estudo, braços de tratamento e probabilidade de pertencer a cada tratamento (sempre que aplicável); procedimentos invasivos e não invasivos necessários; prováveis benefícios (caso não existam, essa questão deve ser clarificada). Este procedimento não é vinculativo, ou seja, o doente pode desistir, em qualquer momento, sem qualquer penalização.

Como coordenadora de estudos, tinha que assegurar que a informação estava documentada de forma correta no processo clínico do participante (versão e data do consentimento

assinado), assegurava também o preenchimento e assinaturas de todos os campos necessários pelos intervenientes correspondentes.

Período de rastreio (*Screening*)

Depois de obtida a confirmação de que o doente concorda participar no estudo e que cumpre os critérios de elegibilidade principais do estudo, era dado início aos procedimentos descritos no protocolo para a visita de *screening*. Para além disso, era explicada aos doentes como seria feito o reembolso das suas despesas, de acordo com o estabelecido no acordo financeiro.

A informação do novo doente é, normalmente, partilhada com a equipa internacional do estudo, através do sistema de resposta interativa (pode ser via telefone ou por internet).

Neste contacto, são colocadas algumas questões relativas à demografia do doente, tais como data de nascimento, sexo, e alguns casos, diagnóstico da condição médica (por exemplo, em estudos de oncologia, em que podem ser considerados doentes com metastização e/ou tumores localmente avançados, é pedida a classificação da condição do doente). Estas questões são conhecidas previamente, pelo que, o coordenador de estudo deve tentar obter logo as respostas às mesmas junto dos investigadores. Este contacto deve ser feito logo que o doente dê o seu consentimento livre e esclarecido.

Dependendo da complexidade dos estudos, os procedimentos necessários serão diferentes e a janela temporal, para este período, também variam. A informação comum a todos são os dados demográficos (sexo, idade, raça), o exame físico e sinais vitais (pressão arterial, pulso, temperatura), história médica da condição (data de início, medicação prévia), outras comorbilidades e medicação concomitante. Para além destas, podem ser colhidas amostras biológicas (sangue e urina), para análise em laboratório central definido pelo promotor, ou local, e outros exames de diagnóstico, como eletrocardiogramas e tomografia axial computadorizada.

O coordenador de estudo deve garantir que a realização dos procedimentos definidos no protocolo são realizados de acordo com o estabelecido e que os resultados estão disponíveis dentro dos prazos estabelecidos por protocolo.

Randomização / Início do tratamento

Em alguns estudos, antes da aleatorização do doente no estudo é necessário partilhar toda a informação clínica do participante, para revisão da equipa médica do promotor e confirmação de que o doente é efetivamente elegível para o estudo.

Depois de disponíveis e avaliados os resultados dos procedimentos efetuados no período de rastreio (*screening*), o doente é convocado para nova consulta no centro. Nesta visita, são revistos novamente os critérios de elegibilidade do doente, e, caso cumpra todos os critérios de inclusão e não cumpra nenhum critério de exclusão, é incluído e randomizado no estudo, iniciando a medicação do estudo (conforme o braço de tratamento que seja alocado). Caso contrário, o doente não é incluído no estudo, sendo classificado como uma falha de rastreio (*screening failure*). Em todos os casos, o coordenador de estudo deve introduzir essa informação no IxRS. O sistema de IxRS envia automaticamente, via fax e/ou e-mail, a lista dos *kits* de medicação a dispensar aos participantes do estudo, nos casos em que os doentes são elegíveis.

Visitas de tratamento

O tratamento dos doentes pode ser feito em ambulatório, caso seja medicação oral de aplicação nasal ou subcutânea; ou pode ser administrada no centro, medicação administrada endovenosa (por exemplo, quimioterapia).

As visitas dos doentes são agendadas de acordo com o plano definido no protocolo do estudo, de modo a avaliar o estado geral do doente. Antes da visita, relembra-se a equipa que estaria envolvida (médicos, enfermeiros, farmacêuticos) e o doente, para garantir que todos estavam disponíveis para a realização da mesma.

Dias antes da visita, preparava também todos os procedimentos/materiais necessários (folha de prescrição, identificação do material laboratorial para colheita de amostras biológicas, folha de registos de enfermagem) e, um guião da visita para cada membro da equipa, de forma a garantir que eram realizados corretamente todos os procedimentos definidos. Recolhia também a informação que tivesse disponível desde a última visita do doente no processo clínico (por exemplo, nova medicação concomitante prescrita para comorbilidade, AA notificados noutras consultas de especialidade).

No dia da visita, caso houvesse dispensa de medicação, registava a visita no sistema IxRS, para que os farmacêuticos pudessem dispensar/preparar, conforme aplicável, a medicação

do estudo. A dispensa da medicação pelo farmacêutico é feita diretamente ao doente, ou entregue ao coordenador do estudo, que entregará posteriormente ao doente, após a entrega da folha de prescrição assinada e datada pelo médico da equipa do estudo. A folha de prescrição e a confirmação do IxRS são arquivados no *dossier* da farmácia.

A devolução da medicação sobrança e das embalagens vazias aos serviços farmacêuticos, era feito por mim ou pelo doente. Ficava a cargo do farmacêutico da equipa a contabilização (*accountability*) da medicação, para se conhecer a adesão (*compliance*) do doente ao medicamento do estudo. Esta informação era depois partilhada com o médico do estudo, de modo a que este possa advertir o participante sobre a importância de uma correta utilização da medicação. Em muitos estudos, a não adesão do doente à medicação pode levar à descontinuação prematura da participação.

Dependendo dos procedimentos a realizar na visita, os locais a que o doente se tinha que dirigir variava, pois a equipa não está concentrada no mesmo espaço físico. Durante as mudanças de local, acompanhava o doente e aproveitava para esclarecer dúvidas, enfatizar a importância de ser cumpridor com a medicação e a necessidade da devolução da medicação do estudo.

Nas visitas onde houvesse questionário a aplicar aos doentes, a administração e/ou verificação desse procedimento ficava a cargo do coordenador do estudo. Os questionários podiam ser em papel, ou em formato digital, através de equipamentos eletrónicos que eram fornecidos pelo promotor do estudo para o efeito. Os questionários preenchidos em papel podem ser transmitidos de duas formas: ser enviados pelo correio diretamente para o promotor, ou então, introduzidas as respostas no CRF.

As amostras biológicas para análise em laboratório central, de sangue e/ou urina, eram recolhidas em tubos próprios fornecidos pelo promotor para o efeito. O processamento dessas amostras, de modo a que o conteúdo tenha resultados fiáveis, é garantido pelas técnicas do laboratório, de acordo com o determinado no Manual do Laboratório. Junto aos tubos, anexam-se as requisições de envio, que incluem a data e hora das colheitas, os dados demográficos do doente, o nome do protocolo e a que visita corresponde. O preenchimento dessas requisições era realizado por mim, e também agendava com a transportadora (contratada pelo promotor ou CRO) a recolha da amostra para envio.

As amostras podiam ser enviadas a temperatura ambiente, no próprio dia, ou enviadas congeladas, em gelo seco. Neste último cenário, uma vez que não existe disponível no CHAA, era necessário solicitar com alguma antecedência o envio de gelo seco.

Os resultados das amostras enviadas podiam ser recebidos por email, por fax ou consultados *online* numa plataforma criada para este efeito. Após a receção, eram impressos e entregues ao investigador que revia os resultados, assinando e datando. Caso algum valor fosse clinicamente significativo na opinião do investigador médico, o doente podia ser convocado para visita extra ao centro para nova recolha e medicação, se aplicável.

No decorrer da visita, toda a informação clínica recolhida era transcrita para o processo clínico do doente. Baseada nesta informação, preenchia os CRFs da visita do doente.

Preenchimento de CRFs e resolução das *queries*

Os CRFs permitem à equipa internacional do estudo o acompanhamento da informação clínica do doente, no âmbito do ensaio clínico. Toda a informação recolhida durante as visitas do estudo é introduzida nos CRFs (em formato eletrónico ou em papel), dados demográficos, história médica, eventos secundários, medicação dispensada (data e identificação das embalagens dispensadas), resultados laboratoriais (caso realizados localmente), resultados imagiológicos, medicação concomitante, respostas aos questionários, e outra informação requerida.

Os documentos que suportam esta informação são designados por documentos fonte, e podem ser, documentos, dados e registos originais ou cópias certificadas de, por exemplo, processos clínicos, diários dos participantes, registos de dispensa de medicação, resultados de análises clínicas, resultados imagiológicos (40). A cópia que é em tudo idêntica ao documento original, podendo por isso substituí-lo, tendo isto sido verificado e documentado por meio de assinatura e data. A assinatura e data significam que o signatário verificou que a cópia reflete completa e exatamente o conteúdo do original (40).

A informação estava disponível no processo clínico do doente e devia ser introduzida no sistema, de acordo com a calendarização definida pelo promotor. Normalmente, até cinco dias depois da visita. Em muitos estudos, alguma informação de interesse (AA, resultados laboratoriais, como aplicável e definido no protocolo do estudo) tem que ser introduzida

até 24 horas após a equipa do estudo ter conhecimento. O mesmo se aplica a acontecimentos adversos graves, como serão descritos mais à frente neste relatório.

No preenchimento dos CRFs, algumas vezes, deparava-me com informação em falta ou incompleta, no processo clínico. Nesse caso, confirmava com o investigador responsável pela equipa se a informação foi revista, e caso positivo, o investigador escrevia em adenda no diário da consulta essa informação.

Depois da informação inserida, podem ser geradas *queries* (questões/discrepâncias) automáticas ou pela equipa do promotor (por exemplo, monitor). As questões automáticas são as de resolução mais simples, uma vez que são geradas, por exemplo, por campos não preenchidos, informação introduzida com formato diferente do estabelecido (exemplo de formato de datas DD-MMM-AAAA), entre outros. Todas as *queries* deverão ser respondidas até cinco dias úteis, e podem ser geradas cinco dias (ou mais) depois da introdução da informação no sistema. Por esse motivo, mesmo que não sejam realizadas visitas no âmbito de um estudo, é necessário e recomendado uma revisão periódica do sistema para garantir que não existem *queries* por resolver.

AA e AA Graves

Na altura do *screening*, todas as condições médicas e sintomas do doente são registados; qualquer agravamento desses sintomas ou nova ocorrência médica não desejada devem ser descrito e transmitido no processo clínico e no CRF, quer estes estejam ou não relacionados com o produto experimental e/ou procedimentos específicos do estudo.

Os AA graves são acontecimentos adversos que cumprem com os critérios de severidade estabelecidos. Existem condições que são sempre definidas como graves, que podem estar incluídas nos seguintes eventos: resultar em morte, colocar o doente em risco de vida, requerer ou prolongar a hospitalização (caso o participante pernoite no serviço de urgência, é considerado também hospitalização), resultar em incapacidade temporária ou permanente, resultar em anomalias congénitas ou defeito à nascença ou for considerado como muito grave pelo médico investigador. Para além dos acontecimentos descritos, o protocolo também pode definir outros acontecimentos que deverão ser reportados como AA graves. Todos estes acontecimentos devem ser recolhidos e relatados ao promotor num período máximo de 24 horas após a equipa de investigação ter tomado conhecimento.

Esta notificação pode ser feita apenas no CRF ou preenchendo os formulários disponíveis pelo promotor para o efeito. Este relato deve referir a medicação do estudo, identificação do doente, designação do evento, avaliação da causalidade e relação causal com a medicação. A informação pode não estar toda disponível no momento do relato inicial, pelo que deve ser feita atualização da informação e do acontecimento, até à sua resolução.

Durante o período de estágio, os AA graves relatados foram por hospitalizações e/ou por morte dos doentes. A equipa de investigação tinha conhecimento destes acontecimentos após contacto de familiares do participante, ou por revisão do processo clínico do doente.

Gestão do material do estudo

Outra atividade da responsabilidade do coordenador do estudo é a gestão dos materiais do estudo, dos quais são exemplo, os materiais de colheita de amostras biológicas para laboratório central, cartas de porte, sacos e caixas próprias para o envio. O pedido do material pode ser feito, principalmente, por dois motivos: material insuficiente ou próximo do prazo de validade.

Em alguns estudos, recebemos emails com alertas da proximidade do término da validade do material, ou então, essa informação tem que ser gerida pelo centro. Periodicamente, revia os prazos de validade do material do estudo e a quantidade disponível no centro, de modo a garantir que tínhamos o material necessário para a realização das visitas do estudo.

Visitas de monitorização

As visitas de monitorização servem para supervisionar o progresso de um estudo e assegurar que o mesmo está a ser conduzido de acordo com o protocolo, que os direitos e o bem-estar dos participantes estão a ser assegurados, assim como as BPC para a investigação e a regulamentação aplicável. Esta tarefa fica a cargo de um monitor do estudo designada pelo promotor.

Estas visitas podem ser *in loco*, em que o monitor do estudo se desloca ao centro e revê a informação clínica nos documentos fonte dos participantes incluídos no estudo e compara com a informação introduzida nos CRFs, realiza a contabilização da medicação (devolvida por usar e usada), revê o formulário de delegação de responsabilidades, de modo a garantir que caso existam novos elementos envolvidos em atividades específicos do estudo, estes receberam a devida formação no protocolo, e assinaram e dataram o documento e foi

aprovada pelo IP, atualiza o *dossier* do investigador, entre outras. As visitas também podem ser remotas (por exemplo, via telefone ou pela internet), em que são solicitadas informações, como o estado do recrutamento, principais dificuldades e desafios, notificação de AA e AA graves, desvios já identificados ao protocolo, entre outros.

Após confirmação da agenda da visita de monitorização enviada pelo monitor do estudo, o coordenador do estudo deve confirmar que os colaboradores têm disponibilidade e mediante a disponibilidade de todas as partes, confirmar a data e horário da visita.

A preparação das visitas de monitorização de rotina ficava também a cargo do coordenador do estudo, que deve garantir que os CRFs estão todos completos, exatos e sem discrepâncias (*queries*) por resolver das visitas já realizadas até ao momento; todos os AA e AA graves foram notificados; todas as versões dos consentimentos informados dos participantes no estudo foram devidamente assinadas e datadas e arquivadas (ou no *dossier* do doente ou no *dossier* do investigador); as ocorrências pendentes das visitas anteriores foram resolvidos e solicitar os processos clínicos ao arquivo dos participantes incluídos no estudo clínico (caso sejam em formato de papel). De modo a monitorização seja eficiente, estas atividades devem ser realizadas no decorrer do estudo não apenas na preparação destas visitas.

Na preparação da visita, ou até no decorrer da mesma, podem ser detetadas inconformidades, que devem ser depois corrigidas em tempo útil, caso possível. Deve também ser explorada qual a raiz do problema, de modo a evitar a recorrência, implementando medidas preventivas, sempre sob supervisão do IP.

Durante a visita de monitorização o coordenador apoia a atividade do monitor, disponibilizando o material do qual ele necessita, fazendo a ponte com os demais elementos da equipa do estudo e fazendo as alterações necessárias aos CRFs.

No final da visita, o monitor redige relatório da visita, e remete ao IP e ao coordenador do estudo cópia, ou resumo dos aspetos mais relevantes, nomeadamente no que respeita a inconformidades encontradas e ações pendentes, para arquivo no *dossier* do investigador.

2.2.2 Atividades Relacionadas com a Blueclinical

2.2.2.1 Gestão de Avaliações de Exequibilidade

Em setembro, no início do estágio curricular, já estava responsável pela gestão das avaliações de exequibilidade (*feasibilities*) que eram apresentadas à rede da Blueclinical.

As novas propostas podiam chegar diretamente do promotor, de CRO ou dos investigadores associados aos diversos gabinetes de apoio geridos pela Blueclinical, que encaminhavam para os coordenadores de estudos, que por sua vez reencaminhavam para mim a informação.

Dependendo do modo como a nova proposta chegava aos centros da Blueclinical, o meu campo de ação numa fase inicial também variava. Caso o contacto fosse direto, reencaminhava a informação recebida para os colegas dos centros de estudo, de modo a que avaliassem junto dos investigadores o interesse em participar no estudo. Nas situações em que a informação era enviada diretamente para um centro, entrava em contacto com o remetente, apresentando a nossa rede de instituições de saúde e potenciais investigadores com interesse na indicação terapêutica em causa.

Os pedidos para avaliação de exequibilidade podem apenas pretender conhecer o interesse dos investigadores numa dada indicação terapêutica e a população de participantes a que potencialmente o investigador interessado teria acesso (neste caso, pré-avaliação de exequibilidade; não há ainda um protocolo disponível), ou podem, para além disso, pretender conhecer também as potencialidade do centro de ensaio, em termos de infraestruturas, equipamentos e recursos humanos (neste caso, avaliação de exequibilidade, específica de protocolo / plano de estudo clínico) (39).

Normalmente, para o promotor ou o seu representante disponibilizarem a informação acerca de protocolo para o qual é feito o pedido de avaliação de exequibilidade, é necessário assinar um acordo de confidencialidade. O acordo de confidencialidade pode ser assinado apenas para o protocolo em causa (e assina o documento o potencial IP ou o diretor do serviço), ou então, para mais do que um protocolo, sendo assinado pelo Presidente do CA. Uma vez que os coordenadores de estudo da Blueclinical também recebem toda a informação, certos promotores requerem a recolha do documento assinado também por estes elementos (algumas vezes era assinado pela Diretora de Operações Clínicas da Blueclinical, em representação de todos os coordenadores dos centros).

O prazo para o envio das respostas é, normalmente, muito curto, e uma resposta atempada pela parte do IP, poderá levar a que o centro seja considerado para a condução do estudo, uma vez que o tempo de resposta é algumas vezes usado como métrica para avaliar o interesse e motivação da equipa para o estudo. A submissão das respostas ao questionário pode ser realizada através do envio do questionário preenchido por *email* ou por fax, ou então através do preenchimento numa plataforma *web*. Nos últimos casos, para agilizar o processo de obtenção de resposta, solicitava o questionário em formato PDF. As respostas dadas pelos investigadores eram registadas em ferramentas internas próprias para a gestão das avaliações de exequibilidade, bem como, as datas do envio da resposta final. Uma resposta positiva a avaliação de exequibilidades não garante a seleção do centro do estudo, ou até mesmo do país, para a condução do estudo.

A seleção dos centros não é imediata, em alguns casos, pode demorar alguns meses a decisão de quais países e centros irão participar no estudo. Uma das minhas responsabilidades neste processo, era dar seguimento junto das pessoas de contacto do estado da seleção dos nossos centros. Uma das principais reclamações que inicialmente recebíamos dos investigadores era a falta de informação às respostas a este tipo de atividades.

Na gestão de exequibilidades, as áreas clínicas mais comuns foram a oncologia (cancro da mama e pulmão, hemato-oncologia), doenças autoimunes (artrite reumatoide), neurologia (epilepsia, esclerose múltipla, doença de Alzheimer) e problemas respiratórios (DPOC, asma).

2.2.2.2 Questionários de Interesse

Para melhor identificação das áreas de interesse dos médicos das instituições com parceria com a Blueclinical, a empresa criou um modelo de questionário de interesse. Neste questionário estão listadas todas as indicações terapêuticas onde existe, pelo menos, um produto em investigação. Os médicos associados aos diferentes gabinetes de estudos geridos pela Blueclinical foram convidados a responder ao questionário.

As respostas ao mesmo permitiram uma procura proativa junto dos promotores de ensaios, que fosse de encontro aos interesses e necessidades dos nossos investigadores. Para além

disso, quando recebíamos nova proposta em indicações terapêuticas diferentes do habitual, conseguíamos rastrear, através das respostas dadas, qual o médico indicado a ser abordado.

No CHAA, esta recolha foi feita através da entrega de questionários em papel aos investigadores, em reuniões de apresentação do GAGIC aos serviços clínicos, ou quando se realizavam novos contactos.

2.3 Métricas das Atividades

Durante o estágio curricular foram vários os estudos em que colaborei e em diferentes fases. Nas tabelas 5 e 6 estão descritos sumariamente os estudos, com intervenção e sem intervenção, respetivamente, acompanhados durante esse período e as diferentes fases de colaboração.

Tabela 5 Atividades realizadas nos estudos clínicos com intervenção

<i>Acrónimo (Número EUDRACT)</i>	<i>Área Terapêutica/ fase de estudo</i>	<i>Fases em que colaborei</i>
PROTEC (2013-01656-35)	Esclerose Múltipla / IV	- Visita de início - Visitas dos doentes em estudo - Visita de monitorização
BI 1289.7 (2013-005040-28)	Doença de Alzheimer / II	- Avaliação de exequibilidade - Visita de qualificação - Submissão - Visita de início
RILOMET (2011-004923-11)	Cancro gastroesofágico / III	- Visitas dos doentes em estudo - Visitas de monitorização - Desocultação do tratamento
ARAMIS (2013-003820-36)	Cancro da Próstata / III	- Submissão - Visita de início
MK3475-059 (2014-003574-16)	Cancro gastroesofágico / II	- Submissão
DYNAGITO (2014-002275-28)	DPOC / IIIb	- Avaliação de exequibilidade - Visita de qualificação - Submissão - Visita de início - Visitas dos doentes em estudo - Visita de monitorização
M11-089	Cancro do Pulmão / III	- Submissão - Visita de início - Visitas dos doentes em estudo - Visita de monitorização
Tribute (2014-001704-22)	DPOC / III	- Visita de qualificação - Submissão
LABA (2012-004854-27)	Asma / IV	- Avaliação de exequibilidade - Visita de qualificação - Submissão
DS5565 (2013-005162-20)	Dor associada à fibromialgia / III	- Submissão - Visita de início
EXTEND (2013-004619-31)	Infeção por <i>Clostridium difficile</i> / IIIb	- Visita de qualificação - Submissão
PARADIGM (2014-001971-30)	Insuficiência cardíaca crónica com fração de ejeção reduzida / IIIb	- Submissão - Visita de início

Tabela 6 Atividades realizadas nos estudos clínicos sem intervenção

<i>Acrónimo</i>	<i>Área Terapêutica</i>	<i>Fases em que colaborei</i>
JUSTIFY	Esclerose Múltipla	- Visitas dos doentes em estudo - Visita de monitorização
PASSAGE	Esclerose Múltipla	- Visitas dos doentes em estudo - Visita de monitorização
PROADHER	Esclerose Múltipla	- Fase final de submissão ao CA do CHAA - Visita de Início - Visitas dos doentes em estudo - Visita de monitorização
SPPORT	Esclerose Múltipla	- Fase final de submissão ao CA do CHAA - Visita de Início - Visitas dos doentes em estudo
POSITIVE	Esclerose Múltipla	- Fase final de submissão ao CA do CHAA - Visita de Início - Visitas dos doentes em estudo

A colaboração que desenvolvi nos estudos citados na tabela 5 e 6 referem-se a protocolos que já estavam a decorrer ou em submissão ao CHAA para condução do estudo, fruto das manifestações de interesse dadas às avaliações de exequibilidade.

Foram propostos ao CHAA, desde outubro de 2014 até abril de 2015, 74 estudos em diversas áreas terapêuticas, dos quais foram respondidos com manifestação de interesse 24, estando pendentes de decisão do promotor 20 propostas. As principais razões que levaram a que os investigadores respondessem sem interesse são: a falta de recursos humanos, a complexidade e número dos procedimentos descritos na sinopse disponível ou por não acompanharem a condição no centro de estudo (por exemplo, doentes hematológicos são referenciados para outras instituições).

A figura 9 sintetiza as visitas de protocolo acompanhadas no decurso do estágio. A nível de visitas de protocolo, muitas foram realizadas no âmbito de estudos sobre esclerose múltipla (quer em estudos com intervenção quer sem intervenção), como se pode verificar na figura 9. Contudo, a figura 9 só identifica as visitas realizadas por protocolo. Muitas outras foram

feitas e até mesmo contactos telefónicos, devido a AA referidos pelos doentes, ou por dúvidas que surgiam aos participantes.

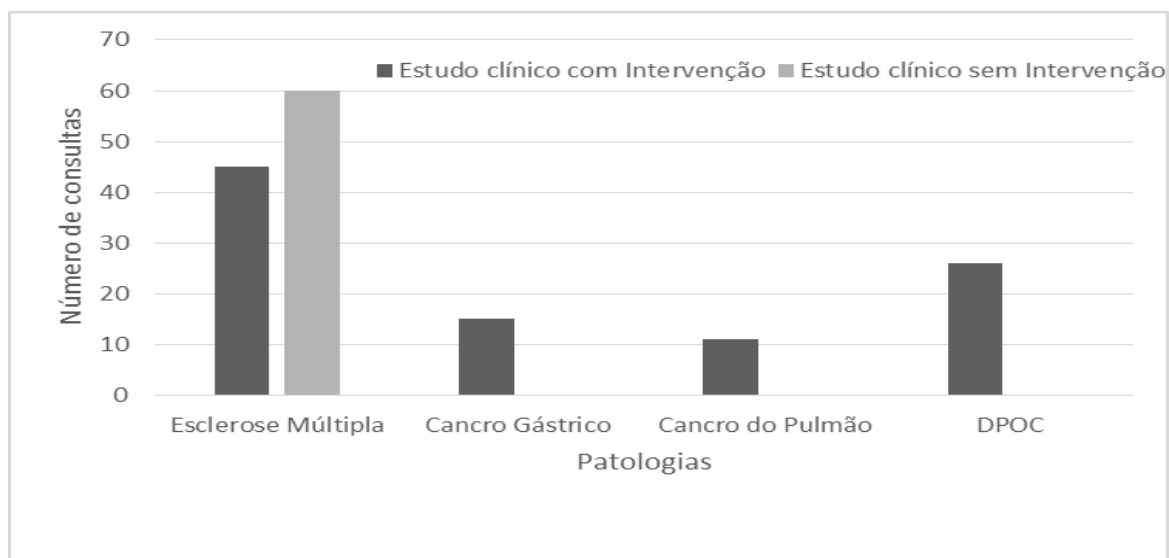


Figura 9 Visitas de protocolos (número) de estudos clínicos por patologia

Um objetivos do GAGIC é garantir que o número de doentes a que o centro se propõe no início de um estudo seja atingido dentro do prazo estabelecido para o recrutamento de participantes. Este é um fator de avaliação do promotor para centros de investigação de excelência. Na maioria dos estudos que acompanhei, esse objetivo foi atingido, algumas vezes, superado. A taxa de recrutamento está apresentada na figura 10, e os estudos mais bem sucedidos neste âmbito, foram o Justify, o Spport e o Protec.

Os protocolos em que senti mais dificuldade em recrutar doentes foram o RILOMET (cancro gástrico) e M11-089 (cancro do pulmão). Por norma, os estudos em oncologia têm critérios de elegibilidade restritos o que dificulta a inclusão de doentes. No ensaio clínico RILOMET, o período de recrutamento terminou após alguns meses do estágio (RILOMET). Outros estudos, que são exemplo o M11-089, o DYNAGITO continuam ainda com o recrutamento aberto.

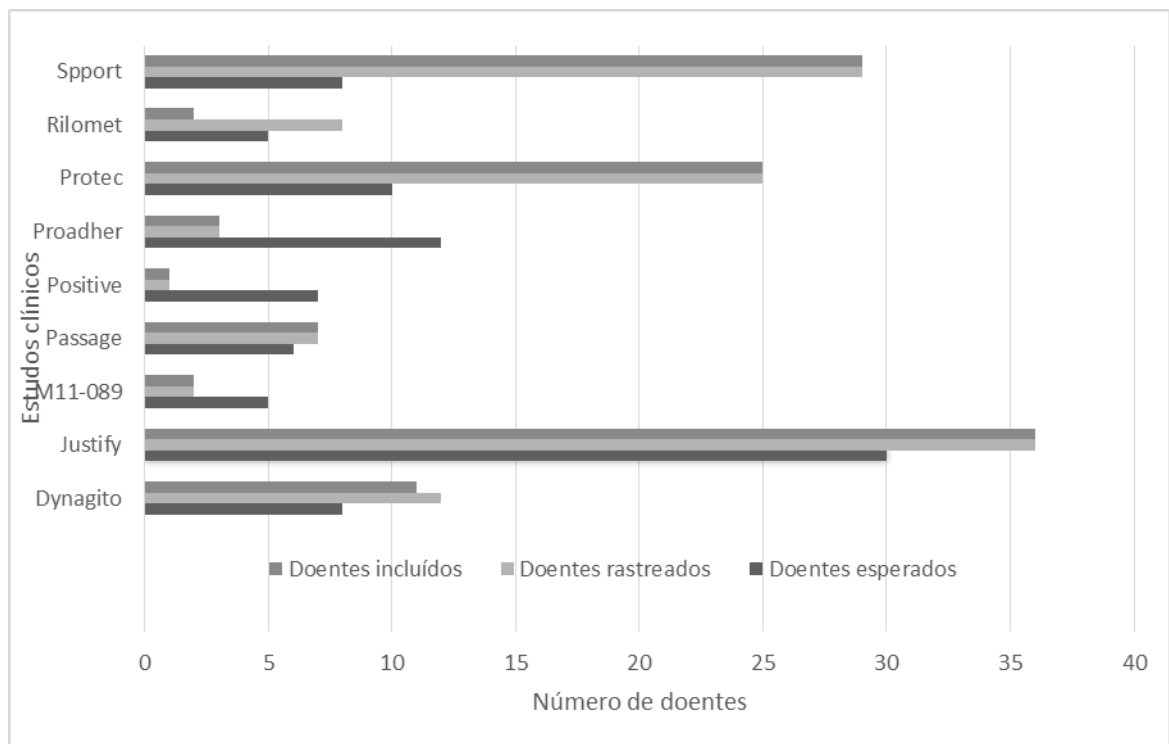


Figura 10 Taxa de recrutamento por protocolo

3. DISCUSSÃO

Considero que o sucesso das atividades desenvolvidas no decorrer deste estágio devem-se ao conhecimento e competências desenvolvidas e adquiridas durante o percurso académico na UA. A Licenciatura em Ciências Biomédicas da UA aplica a metodologia de aprendizagem baseada em problemas, estratégia educativa que apresenta problemas contextualizados com os temas a desenvolver, para os quais os alunos devem procurar encontrar soluções. Considero que este método incentiva a aprendizagem autónoma e, o desenvolvimento do espírito crítico, bem como as competências de trabalho em equipa. No mestrado de Biomedicina Farmacêutica e também durante a licenciatura foram abordados a legislação aplicável, o ciclo de vida de um medicamento e outros produtos de saúde, noções de farmacovigilância, permitiram que compreendesse melhor o enquadramento regulamentar de algumas tarefas que realizei durante este estágio.

O facto de já colaborar informalmente com a empresa antes do estágio curricular do mestrado também permitiu que tivesse oportunidade de realizar outro tipo de atividades durante este estágio. A fase de adaptação tinha sido superada, tinha conhecimento dos procedimentos internos da Blueclinical e já havia construído boa relação com os meus colegas de trabalho e com alguns contactos externos (quer do CHAA, quer dos representantes da indústria farmacêutica). Assim, foi possível propor outra dimensão para os objetivos deste estágio e também, que os resultados obtidos fossem, de modo geral, muito satisfatórios.

Lentamente, tornei-me mais confiante no meu trabalho, autónoma e responsável pelas minhas tarefas. Superei um pouco a timidez, principalmente, com a gestão das avaliações de exequibilidades, pois necessitava de contactar com diversas pessoas, quer por *email*, quer por telefone.

Apesar de ter aperfeiçoado as competências e atributos pessoais, sobretudo comunicacionais, desde a minha entrada na Blueclinical, quando em setembro regressei ao CHAA, não estava familiarizada com as atividades específicas e técnicas de um coordenador de estudos. Por exemplo, foram novidades o preenchimento de CRFs, a condução de visita do protocolo, porque durante o tempo em que estive inicialmente no CHAA (durante o período não curricular) não acompanhei estas funções. Esta situação

ajudou-me a desenvolver o trabalho autónomo e a capacidade de resolução de problemas, uma vez que tinha de procurar, de forma proativa, resolver a minha questão, solicitando apoio aos meus colegas de trabalho, à equipa do centro ou ao monitor do estudo.

Nesta área, existem muitos intervenientes, os participantes nos estudos, a equipa de investigação do centro de ensaio e a do promotor/CRO. Muitas das decisões/tarefas são urgentes e de resolução quase imediata. Gerir as agendas de todos os envolvidos e organizar as tarefas prioritárias foram das atividades mais complicadas de realizar. Tentei dar sempre prioridade aos relatos dos doentes quando estavam relacionados com AA, e nesses casos, procurava o médico do estudo para lhe solicitar a avaliação clínica e transmitia essa informação aos doentes. Os doentes que acompanhei nos estudos tinham doenças graves e estão muito alerta para novos sintomas (por exemplo, em esclerose múltipla, é difícil classificar um surto da doença, uma vez que os sintomas podem algumas vezes derivar da condição médica principal) e, por esses motivos, requeriam um acompanhamento mais próximo. Mesmo durante as visitas, como nem todos os procedimentos eram realizados no mesmo local, e muitos exames eram agendados fora da prática clínica habitual do hospital, acompanhava sempre os doentes e seus acompanhantes para tentar agilizar a realização dos mesmos. Deste modo, conseguia que os requisitos do protocolo fossem cumpridos (muitos estudos exigem que se façam vários procedimentos no mesmo dia) sem causar grande desordem ao doente.

Como a investigação clínica nos hospitais é assumida como uma atividade complementar à atividade do quotidiano, ou seja, a equipa médica e demais profissionais de saúde não tem tempo dedicado para a realização de ensaios clínicos, os procedimentos realizados no âmbito dos estudos clínicos são acumulados à atividade assistencial. Assim, apesar de o meu horário de trabalho ser das 9h às 18h, tinha muitas vezes de iniciar ou acabar fora das horas previstas, para conseguir resolver os assuntos pendentes com a equipa do CHAA e realizar as visitas dos doentes dos protocolos dos estudos a decorrer. Algumas vezes ocorriam imprevistos e as reuniões que tinham sido agendadas previamente eram adiadas. Com isto, consegui tornar-me flexível na gestão de horários e a arranjar estratégias para rentabilizar o meu trabalho durante momentos de espera.

Assumir a coordenação de um centro de estudos com apenas um ano de existência foi o maior desafio durante o estágio curricular e na minha recente carreira profissional. Algumas das equipas dos estudos com quem colaborei nunca tinham participado em

estudos clínicos, pelo que o desafio se tornava maior. Nestes casos, tive que persuadir os investigadores a iniciar a atividade em investigação clínica, e publicitar o centro junto dos promotores, convencendo-os a iniciar estudos no CHAA. A rede de contactos que fui criando com a gestão das avaliações de exequibilidades foi, a meu ver, fundamental para os resultados no CHAA.

A minha flexibilidade de gestão comportamental também foi aperfeiçoada com esta experiência curricular. Dependendo das características do meu interlocutor, a minha abordagem diferia. Optava por uma abordagem técnica quando me relacionava com os médicos e outros profissionais de saúde e, no caso dos doentes, optava por uma linguagem mais simples e corriqueira. Tinha igualmente em atenção o tipo de comportamento e comunicabilidade da pessoa de contacto, isto é, existem pessoas mais amigáveis e que transmitem empatia, com as quais a minha abordagem era menos formal.

Outra dificuldade com que me deparei, e que é apontada como uma das causas para a não competitividade do nosso país a nível de investigação clínica, foi o atraso na aprovação dos estudos no CA (11). O protocolo financeiro interno para as divisões de verbas de estudos financiados foi alterado, e esse processo levou a que muito dos processos já negociados sofressem um atraso ao nível das aprovações internas, comprometendo assim o início dos estudos no centro.

Uma das ferramentas que foi muito útil para a identificação de potenciais participantes para os estudos clínicos a decorrer e a iniciar no CHAA foi o acesso privilegiado à informação clínica dos doentes acompanhados na instituição. Após a assinatura do acordo de confidencialidade com o hospital, foram-nos dados acessos ao sistema de informação clínica do hospital – SClinico. Estes acessos são apenas de leitura, isto é, não posso alterar nem acrescentar informação no sistema. Para além de ser uma mais valia para a identificação de potenciais doentes, permitia-me acompanhar os doentes já incluídos nos estudos.

Para um coordenador de investigação clínica a organização é fundamental. Trabalhamos com diversos formulários em papel, muitos correspondência trocada entre os promotores/CROs e a equipa de investigação do centro; torna-se fundamental que toda esta informação se encontre de forma organizada e com fácil acesso, para que no momento em que seja necessária, conseguirmos facilmente aceder à mesma. Para além dos *dossiers* do

investigador de cada estudo, no caso em que não estavam disponíveis, criava *dossiers* para os pacientes, onde arquivava toda a informação relevante para o estudo do participante, e separava-os por visita. Isto facilitava também o trabalho de monitorização, pois como era um processo contínuo, não precisava de preparar estas visitas. Quanto à organização do meu caixa de correio eletrónico, separei-os por pastas, quer as mensagens enviadas e recebidas de cada estudo, para mais fácil pesquisa.

A oportunidade de colaborar com uma empresa como a Blueclinical foi muito gratificante e permitiu a minha aprendizagem em áreas técnicas da atividade como coordenador de estudo clínico, como comportamentais. Apesar de me terem delegado a gestão do GAGIC e de, assim, ter que assumir as tarefas de forma autónoma, contei sempre com o apoio dos restantes membros da equipa CRP, que me ajudavam e aconselhavam com as dificuldades que foram surgindo durante este percurso.

Após este percurso curricular, e de acordo com os objetivos que estabeleci na introdução deste documento, acredito ter atingido com sucesso aquilo a que me propus.

4. CONCLUSÃO

Neste estágio curricular a atividade principal desenvolvida foi a coordenação de investigação clínica no GAGIC no CHAA e, destaca-se também, a gestão das avaliações de exequibilidades. Com estas experiências, consegui acompanhar o processo de condução de um estudo clínico, desde a implementação até às visitas dos doentes. Apercebi-me dos principais constrangimentos atuais que existem para a realização de investigação clínica no nosso país. O facto de muitas das tarefas terem sido realizadas de forma autónoma permitiram que o estágio fosse muito enriquecedor.

Com a gestão das avaliações de exequibilidades estabeleci contacto direto com os promotores e CROs, tendo particular importância a nível pessoal, uma vez que assim consegui criar rede de contactos preciosos no mundo da indústria farmacêutica em Portugal.

As reuniões de investigadores foram também uma mais valia neste estágio curricular. Permitiram o conhecimento do protocolo do estudo com mais detalhe, o esclarecimento de dúvidas e a partilha de experiências/técnicas para o recrutamento dos doentes nos estudos e na sua manutenção. Com estas formações, foi possível também o aumento da rede de contactos na área da investigação clínica, não só a indústria farmacêutica, como outros investigadores e restantes membros da equipa de investigação.

No final deste estágio, realço também o importante contributo de toda a equipa da Blueclinical, especialmente da Blueclinical CRP à qual estive mais afeta. Considero que a oportunidade que me deram e a confiança depositada pelos membros da direção da Blueclinical permitiram o desenvolvimento a nível pessoal e profissional, potencializando os meus pontos fortes e melhorando as fraquezas. Destaco também a equipa do CHAA, pela partilha de conhecimentos clínicos, que muito me foram úteis para entender os processos clínicos e a elegibilidade de potenciais doentes para os estudos.

Atualmente continuo com as funções de coordenadora de investigação clínica no GAGIC do CHAA e de gestão das avaliações de exequibilidades apresentados às instituições de saúde da Blueclinical. Contudo, tenho consciência de que há uma longa jornada pela frente, e que ainda há muito a melhorar, a nível pessoal e a nível dos meus conhecimentos na área.

5. REFERÊNCIAS

1. Blueclinical [Internet]. [cited 2015 Mar 1]. Available from: <http://www.blueclinical.pt/>
2. Blueclinical. Quality Manual. 2014;1–8.
3. Blueclinical CRP [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://www.blueclinical.pt/crp/pt/>
4. Blueclinical Fase 1 [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: <https://www.blueclinical.com/pt/>
5. Blueclinical R&D [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://www.blueclinical.pt/consultancy/pt/>
6. CHAA - História [Internet]. [cited 2015 Mar 3]. Available from: <http://www.chaa.min-saude.pt/Lservico.asp?c=6>
7. CHAA - Área de influência [Internet]. [cited 2015 Mar 3]. Available from: <http://www.chaa.min-saude.pt/Lservico.asp?c=6>
8. CHAA. Relatório & Contas - 2013. 2013. p. 1–198.
9. Organograma CHAA [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: http://www.chaa.min-saude.pt/imagens/ilustracao/SMInternos/152/Organograma_191.pdf
10. Centro Hospitalar Alto Ave E. Regulamento Geral do Centro Académico. 2014;1–7.
11. Apifarma. Ensaio clínicos em Portugal. 2013;1–96. Available from: http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf
12. Costa FL. Investigação Clínica em Portugal: Desafios e Constrangimentos. 2013.
13. Lei nº 21/2014 de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica, 1ª série - Nº 75. 2014. p. 2450–65.
14. Vale MDCJP. Estudos observacionais. 2004;1–10.
15. ICH. E8 - General Considerations for Clinical Trials. 1997.
17. Woodcock J. The prospects for “personalized medicine” in drug development and drug therapy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2007. p. 164–9.
18. Carlson MDA, Morrison RS. Study Design, Precision, and Validity in Observational Studies. *J Palliat Med*. 2009;12(1):77–82.
19. Lei 97/94, 9 de Abril. *Diário da República*, 1ª Série A - no 83. 1994.
20. Lei 97/95, 10 de Maio. *Diário da República*, 1ª Série A- no 108. 1985.
21. Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. *Diário da República*. 2004;5368–78.
22. Decreto de Lei 102/2007, de 2 de Abril. *Diário da República*, 1ª Série - no 65. 2007.
23. Portaria n.º 57/2005, de 20 de Janeiro Aprova a composição, funcionamento e financiamento da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). 2005.
24. Lei 67/98, de 26 de Outubro. *Diário da República*, 1ª Série A - no 247. 1998.
25. Deliberação no 333/2007. Comissão Nacional de Protecção Dados. 2007.
26. Deliberação 227/2007. Comissão Nacional de Protecção Dados. 2007.

27. INFARMED. Estatísticas de Avaliação de Ensaios Clínicos pelo Infarmed [Internet]. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS
28. Portal da Saúde - Investigação clínica em Portugal – desafios e constrangimentos [Internet]. Available from: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/ministerio/comunicacao/discursos+e+intervencoes/investigacao+clinica+ccb.htm>
29. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. 2014.
30. NCI NI of H. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2010.
31. Group E-ACR. ECOG Performance Status [Internet]. [cited 2015 May 30]. Available from: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
32. Eisenhauer E a., Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;45(2):228–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
33. PAREXEL. RECIST [Internet]. [cited 2015 May 31]. Available from: <http://www.irrecist.com/>
34. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444–52.
35. SPEM. O que é a escala EDSS? [Internet]. [cited 2015 May 30]. Available from: <http://www.spem.pt/biblioteca/dossiers-tecnicos/204-o-que-e-a-escala-edss>
36. CEIC. Documento CEIC - Coordenador de estudo. 2013.
37. Roche. Coordenador de Ensaio Clínico [Internet]. [cited 2015 May 31]. Available from: http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/factores-chave/equipa/coordenador/
38. Carneiro R, Andrade RP De, Bastos LC. Pesquisa clínica em seres humanos : o papel do coordenador de estudos clínicos. Femina. 2009;37(11):627–32.
39. Rajadhyaksha V. Conducting feasibilities in clinical trials: an investment to ensure a good study. Perspect Clin Res. 2010;1(3):106–9.
40. Wharf C, Kingdom U. Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials. Eur Med Agency. 2010;44(June):1–13.